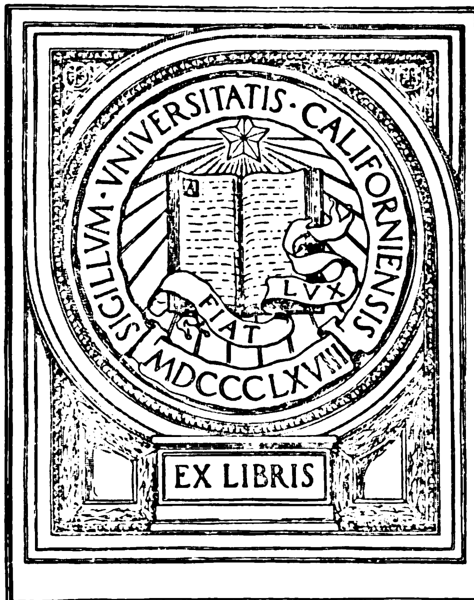



SIGILLVM · VNIVERSITATIS · CALIFORNIENSIS
FIAT LVX
MDCCCLXVIII
EX LIBRIS

ARCHIV

FÜR

EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

REDIGIRT VON

Dr. B. NAUNYN UND **Dr. O. SCHMIEDEBERG**

PROFESSOR DER MEDICINISCHEN KLINIK — PROFESSOR DER PHARMAKOLOGIE

IN STRASSBURG I. E.

ACHTUNDDREISSIGSTER BAND.

MIT 35 ABBILDUNGEN IM TEXT.



LEIPZIG,

VERLAG VON F. C. W. VOGEL.

1897.

Inhalt des achtunddreissigsten Bandes.

Erstes und zweites (Doppel-) Heft
(ausgegeben am 22. October 1896).

Drittes und viertes (Doppel-) Heft

(ausgegeben am 14. Januar 1897).

Fünftes und sechstes (Doppel-) Heft

(ausgegeben am 25. Februar 1897.)

I.

Aus der inneren Abtheilung des Augusta-Hospitales zu Berlin.

Ueber den Mechanismus der Gasgährungen im Magensafte.

Zugleich ein Beitrag zur Biologie des Hefepilzes.

Von

Dr. Manfred Bial,
früherem Extern-Assistenten am Augusta-Hospital.

(Mit 7 Abbildungen.)

Die Lehre von den Gasgährungen in pathologischen Magensäften dürfte eines der bestgekanntesten Kapitel der ganzen Magenpathologie darstellen. Man kennt die krankhaften Veränderungen am Magen, welche zur Etablirung dieser Gährung führen, nachdem zuerst Naunyn[1]) und Minkowski[2]) zeigten, dass hierbei an erster Stelle in Betracht die motorische Insufficienz des Magens käme. Man kennt ferner den Erreger der Gasgährung in dem allgemein verbreiteten Hefepilze, während andere, gasbildende Pilze wohl seltener hierbei in Function zu treten scheinen. Man verfügt des Weiteren über eine genaue Kenntniss der biologischen Eigenschaften jenes Pilzes und kann sie gut verwerthen bei der Beurtheilung seiner Lebensverhältnisse im Magensafte. Man besitzt endlich eine reiche Casuistik über die Erkrankungen des Magens, bei denen sich gasgährende Processe einstellen. So scheint die Kette der Erfahrungen geschlossen zu sein; die Sicherheit der erworbenen Anschauungen drückt sich schon dadurch aus, dass die Bearbeitungen des Gegenstandes von Jahr zu Jahr spärlicher geworden sind.

Dennoch giebt es in dem Gebiete einen Hauptpunkt, welcher zwar das Stadium der lösungsbedürftigen Frage lange schon überwunden zu haben scheint, dem jedoch bei genauerem Zusehen eine erhebliche Unsicherheit und Unklarkeit anhaftet, das ist die Unabhängigkeit

---

1) Deutsches Archiv f. klin. Medicin. Bd. XXXI. 1882.

2) Mittheilungen aus d. Königsberger Klinik. Herausgegeben von Naunyn 1888.

der Hefe von den chemischen Verhältnissen des Magensaftes. Die Gasgährung kann vorkommen in Magensäften jeglichen chemischen Verhaltens, insofern nur das Postulat der motorischen Insufficienz erfüllt ist. Wenn nun schon das Gedeihen der Hefe in normal constituirten Magensäften mit Rücksicht auf deren Gehalt an mässigen Mengen freier Salzsäure, also an Desinficiens der Erklärung Schwierigkeiten bieten muss, so hat man sicherlich die Empfindung eines inneren Widerspruches bei der Beobachtung, dass auch in Magensäften von stark vermehrtem Salzsäuregehalte eine Hefegährung sich öfter ausbildet. Sehen wir zu, wie die Autoren sich mit diesem Probleme abzufinden versuchen.

Minkowski sieht zwei verschiedene Möglichkeiten der Erklärung. Entweder bestehe eine primäre Hypersecretion von Salzsäure, dann wird nach den bekannten Untersuchungen von Riegel, Ewald u. s. w., dadurch eine Verlangsamung der Saccharification von Amylaceen bewirkt. Während nun in der Norm bei der rasch von Statten gehenden Saccharification die gebildeten löslichen Producte schon bald aus dem Magen entfernt werden, und somit der Hefe das Nährmaterial entzogen wird, enthalte bei den hier in Rede stehenden Fällen der Magen stets sehr reichliche Mengen von Amylum, die nur ganz allmählich in Zucker übergeführt werden können, so dass eine fast unversiegbare Quelle für gährungsfähige Substanzen gegeben sei.

Eine andere Möglichkeit wäre aber die, dass die in dem stagnirenden Mageninhalte platzgreifende Hefegährung zu einem continuirlichen Reizzustande der Magenschleimhaut führe, welcher sich in einer gesteigerten Absonderung von Salzsäure geltend mache.

Kuhn[1]) überzeugt sich von dem selbstverständlichen, desinficirenden Einflusse der Salzsäure gegenüber der Hefe und glaubt, dass dieser aufgehoben werde durch den Bodensatz von Kohlehydraten, welcher sich bei den in Frage kommenden Magensäften finde. Denn die Gasbildung in solchen werde sofort gehemmt durch Abfiltriren dieses Bodensatzes.

Die Beweiskraft eines derartigen Versuches für die ausgesprochene Anschauung zu leugnen macht keine Schwierigkeiten; denn mit dem Abfiltriren des Bodensatzes werden auch die Gährungserreger aus der Flüssigkeit abfiltrirt, und es ist leicht verständlich, dass dann die Gährung aufhört. Im Allgemeinen ist zur Erklärung der überraschenden Thatsache die Annahme gebräuchlich, dass die Hefe eine grosse Unempfindlichkeit gegen Säureeinwirkung besitze, indem man auf be-

1) Archiv f. klin. Medicin. Bd. XXI.

kannte Culturverversuche von Botanikern und Gährungschemikern zurückgeht. Derartige Hinweise finden sich z. B. auch in den neuesten, einschlägigen Arbeiten von Strauss[1]), Wissel[2]). Es ist ja auch sicherlich richtig, dass eine geringfügige Säuerung des Mediums das Hefewachsthum nicht stört, man ist gewohnt, auf dem sauren Urin die Hefe sich entwickeln zu sehen, man gebraucht auch bei Gährungsversuchen oft zur besseren Vergährung einen schwachen Zusatz von Weinsäure, aber es ist doch ein gewaltiger Unterschied in der Desinfectionswirkung, ob eine Flüssigkeit geringe Mengen einer schwachen organischen Säure enthält, oder wie hier im Falle des hyperaciden Magensaftes Quantitäten von 0,2 — 0,4 Proc. starker, anorganischer Säure.

So zeigten denn auch die exacten Bestimmungen einer Reihe von Autoren (Rummo-Ferrannini u. s. w.), dass schon sehr geringfügige Salzsäuremengen die Gährthätigkeit der Hefe aufhoben. Kuhn z. B. setzt zu Nährlösungen Salzsäure zu, impfte mit Hefe, und fand, dass schon 0,02 Proc. Salzsäure mit Sicherheit, öfter auch viel geringere Mengen, die Hefegährung zu hindern im Stande waren.

Man sieht aus alledem, dass eine wirkliche Erklärung für die Hefegährung hyperacider Magensäfte nicht in den bisherigen Nachweisungen vorliegt.

Die Aufgabe, welche ich mir stellte, war, diese Erklärung zu suchen; der Weg zu diesem Ziele erschien mir in folgender Ueberlegung gegeben:

Da die Salzsäure eine starke Desinfectionskraft gegenüber der Hefe hat, dieser Einfluss im gährenden Magensafte jedoch nicht zum Ausdrucke gelangt, so muss im Magensafte sich ein Stoff finden, der diesen Einfluss zu Nichte macht. Eine systematische Durchsuchung der Bestandtheile des Magensaftes musste voraussichtlich zu seiner Aufdeckung führen. Diese Erwartung wurde auch nicht getäuscht, indem es gelang, eine bisher unbekannte, derartige Wirkung der Salze, resp. des Kochsalzes zu eruiren.

Der Versuchsplan war damit gegeben, dass ich in Gährungsversuchen die Hefe unter den deletären Einfluss der Salzsäure brachte und nun beim Zusatze einzelner Bestandtheile des Mageninhaltes beobachtete, ob sich nicht eine Aufhebung dieses Einflusses, der Desinfectionskraft, erzielen lassen könnte.

Im Folgenden sollen die zur Lösung der Frage unternommenen

1) Zeitschrift f. klin. Medicin. Bd. XXVI u. XXVII.

2) Zeitschrift f. physiolog. Chemie 1895.

Versuche geschildert werden; es sei zum besseren Verständnisse voraufgeschickt die Beschreibung der

Versuchsanordnung:

Alle Vergährungen wurden ausgeführt in Moritz-Ewald'schen Gährungsröhren; dieselben bestehen bekanntlich aus Reagensröhren, welche durch einen Gummistopfen verschlossen sind. Dieser Stopfen ist durchbohrt, und durch die Bohrung ist der eine Schenkel einer U-förmigen Glasröhre durchgeführt. Es communicirt also dieser Schenkel der Glasröhre mit dem Inhalte des Reagensglases, der andere Schenkel mündet frei in die Luft. Die Füllung des Apparates geschieht so, dass man den Gummistopfen lüftet, die Gährmischung in das Reagensglas giesst, einen etwa gewünschten Luftabschluss durch Zugiessen von Quecksilber veranlasst, schliesslich den armirten Stopfen aufsetzt und nun die ganze Röhre umdreht. Dann erfüllt die Gährmischung, wenn genug Flüssigkeit gewählt wurde, die ganze Röhre, unten auf dem Gummistopfen liegt eine Schicht Quecksilber; beim Eintreten der Gährung fliesst die durch die Gasentwicklung verdrängte Flüssigkeit durch die U-förmige Röhre nach aussen in ein unterstehendes Schälchen. Die Anfüllung der ganzen Röhre mit Gas oder nur Theile derselben zeigt den Grad der Vergährung, die Intensität derselben, an. In meinen Versuchen, bei welchen die Gährintensität von 2—20 oder noch mehr verschiedener Proben gleichzeitig mit einander zu vergleichen war, kamen zur Anwendung ebensoviel Moritz-Ewald-sche Gährungsröhren, welche alle einen gleichen Inhalt von 30 ccm hatten. Die Gährmischungen wurden bereitet in Bechergläschen, indem durch die Pipette gleiche Mengen einer bestimmten Zuckerlösung gegeben wurden. Ebenso geschah der Zusatz anderer Stoffe gleichmässig durch Pipette oder die Bürette. Die vom Bäcker bezogene, frische Presshefe wurde für alle aufzustellenden Proben zusammen abgewogen und in Wasser durch Verreiben fein suspendirt, die nöthige Menge dann ebenfalls durch die Pipette entnommen (entsprechend dem Vorgehen früherer Autoren).

Wenn z. B. 10 Gährungsröhren aufgestellt werden sollten, und für jede 0,25 g Hefe bestimmt waren, dann wurden 2,5 g Hefe abgewogen, in 50 ccm Wasser suspendirt und nun mit der 5 ccm-Pipette die verlangte Menge entnommen, wobei nur zu bemerken ist, dass für jede Röhre eine gleichmässig geringe Menge weniger als 0,25 g Hefe wegen der Erhöhung des Volumens über 50 ccm der Stammflüssigkeit verloren gehen musste. Da es jedoch nur darauf ankam, mit unter sich gleichen Hefemengen zu arbeiten, so konnte ich über den kleinen Fehler hinweggehen. Das Gesammtvolumen der Gährmischung musste immer, entsprechend dem Volumen der Gährungsröhren, 30 ccm betragen, und danach wurde die Concentration der Zusatzflüssigkeiten, Zucker-, Salzsäurelösung u. s. w. eingerichtet.

Wenn die Gährmischung in dem Becherglase vollendet war, wurde sie mit einem Glasstabe umgerührt und dann in die Gährungsröhre eingegossen. Einen Quecksilberabschluss liess ich in den allermeisten Fällen, überall, wo nicht ausdrücklich dies bemerkt ist, weg, nachdem ich mich überzeugt hatte, dass auch ohne denselben eine ausreichend gleichmässige Vergährung erfolgte. Vergohren wurde im Brütschranke bei einer Temperatur von 40—42° C., und zwar wurde ein Zeitraum von 15 Stunden

gewählt. Es war nun möglich, die Gährungsintensität an der Menge des gebildeten Gases zu erkennen, und, um zu genauen, absoluten Werthen zu gelangen, hätte die CO_2-Menge zahlenmässig durch Messung ihres Volumens in geeigneten Vorrichtungen bestimmt werden müssen. Da es mir aber nicht auf absolute Werthe, sondern vielmehr auf relative, auf Differenzen, ankam, so wurde die Quantität der gebildeten CO_2 ausgedrückt nach dem Grade der Anfüllung der Gährungsröhre mit Gas. So sind folgende Werthbestimmungen leicht verständlich: In einem Röhrchen ist die Gährungsintensität = $^1/_{10}$ Röhre, d. h. nur $^1/_{10}$ der ganzen Röhre von 30 ccm ist mit Gährungsgas erfüllt, im anderen Falle ist die Gährungsintensität = ganze Röhre, d. h. die ganze Röhre von 30 ccm ist mit Gährungsgas angefüllt. Das, was ich erkennen wollte, die Verminderung oder Vermehrung der Gährungsintensität durch bestimmte Zusätze, drückt sich so mit ausreichender Genauigkeit aus, denn die Differenzen, die sich hier äussern, sind, wie sich zeigen wird, genügend gross, um eine derartige Form der Messung zu vertragen.

Als sicherste Controle dieses Vorgehens wurde der Nachweis erblickt, dass zwei gleichmässig hergestellte Gährungsmischungen auch zu gleichen Werthen der Gährungsintensität führten oder nur Differenzen geringfügigster Art erkennen liessen.

Die grossen Unterschiede, in der Gährungsintensität, welche ich bei Anwendung bestimmter Stoffe gegenüber den Controlen ohne diese erzielte, waren also nicht etwa durch Zufälligkeiten oder Unzulänglichkeiten der Methode hervorgerufen, sondern mussten auf die Wirkung eben jener Stoffe bezogen werden.

Einwirkung von Salz auf die Hefethätigkeit.

Der Effect, welchen der Zusatz von Salzen zu Gährmischungen erzielt, ist schon vielfach und seit langem geprüft worden. Schon Liebig[1]) giebt an, dass der Zusatz von KCl und NaCl die Gährung ein wenig, etwa um 5,5 Proc., zu beschleunigen vermöge; Knapp[2]), sein Schüler, stellte weitergehende Versuche an und fand folgende Zahlen:

Es wurden zusammengebracht je 50 ccm 10proc. Zuckerlösung mit je 1,16 g Hefe (Trockengewicht) bei einer Temperatur von 14 bis 16° 18 Stunden lang. Dann ergab sich, wenn die im Controlkölbchen ohne Salz gebildete CO_2-Menge = 100 gesetzt wurde, folgender Effect des Salzzusatzes:

Bei Zusatz	von	0,1 g	KCl	: 128		Bei Zusatz	von	0,1 g	NaCl	: 100,0
=	=	0,5 g	=	: 134		=	=	0,5 g	=	: 118,1
=	=	2,0 g	=	: 122		=	=	2,0 g	=	: 111,1
=	=	5,0 g	=	: 105		=	=	5,0 g	=	: 80,4
=	=	10,0 g	=	: 45,0		=	=	10,0 g	=	: 8,4

1) Annalen der Chemie und Pharmacie. 1870.

2) Ebenda. 1872.

Dubrunfaut[1]) setzt zu je 100 ccm 10proc. Zuckerlösung je 0,5 g Hefe und je 0,5 g Salze und findet in einer bestimmten Zeit zersetzt:

0,50	Theile	Zucker	im	Controlgläschen	ohne	Salz
0,52	=	=	bei	Zusatz	von	$HNaSO_4$
0,62	=	=	=	=	=	$CaSO_4$
0,73	=	=	=	=	=	$(Al)_2(SO_4)_3$
0,80	=	=	=	=	=	$CaPO_4$
0,88	=	=	=	=	=	KSO_4
0,94	=	=	=	=	=	NH_4SO_4
1,0	=	=	=	=	=	KNO_3.

Es liegt nicht in der Aufgabe dieser Darstellung, alle die zahlreichen Angaben über die Wirkung der Gährthätigkeit, die im Laufe der Jahre erfolgten, hier aufzuzählen. Sehr spärlich sind die Berichte über die Wirkung des mich am meisten interessirenden Salzes, des NaCl. Auch ist man offenbar nicht geneigt, demselben stärkere Einwirkungen zuzuschreiben; aus welchem Grunde, wird später erörtert werden.

Als ich meine Untersuchung begann, sah ich bald in Bestätigung der bisherigen Angaben, dass beim Anstellen eines Gährungsversuches in der üblichen Weise, d. h. bei Verwendung der üblichen Hefemenge von 2 Proc. der Flüssigkeit ein noch etwas schnelleres Einsetzen der Gährung im Salzröhrchen, um kurz zu sprechen, erfolgte und auch eine noch etwas schnellere Vollendung der Gährung als in dem gut gährenden Controlröhrchen.

Mir schien aber eine derartige Versuchsanordnung nicht günstig zu sein, um die vermutheten Wirkungen in voller Höhe zu erzielen. In jeder Materie liegt eine bestimmte Menge potentieller Energie; wenn dieselbe durch Einwirkung eines Stoffes völlig ausgelöst werden kann, so wird diese Einwirkung einen um so lebhafteren Ausschlag ergeben, je geringer die Excursion ohne sie gewesen ist, je weniger Energie vorher in Umsetzung war.

So erwartete ich im speciellen Falle eine Einwirkung des Salzes am deutlichsten und imponierendsten zu sehen, nicht dann, wenn ich schon von vornherein eine gute Gährung durch grosse Hefemengen einleitete, sondern im Gegentheile, wenn ich nur eine spärliche und schwache Gährung im Controlkölbchen unterhielt, wie es mir auch auffiel, dass in einem Versuche Knapp's etwas grössere Beförderungen durch KCl-Wirkung bei Anwendung etwas kleinerer Hefemengen erschienen. Ich lasse nun als Beispiel einen Versuch von vielen folgen:

---

1) Comptes rendus. 1871.

Versuch 1.

Gährmischung von 30 ccm,

a)	enthaltend $1 \frac{1}{2}$ Proc. Zucker,	0,00	Proc. NaCl ergiebt:	$^{1}/_{10}$ Röhre
b)	„ „ „ „	0,00	„ „ „	$^{1}/_{10}$ „
c)	„ „ „ „	0,45	„ „ „	$^{1}/_{2}$ „
d)	„ „ „ „	0,75	„ „ „	$^{3}/_{5}$ „
e)	„ „ „ „	0,75	„ „ „	$^{1}/_{2}$ „
f)	„ „ „ „	0,50	„ „ „	$^{1}/_{2}$ „
g)	„ „ „ „	3,00	„ „ „	$^{2}/_{3}$ „
h)	„ „ „ „	4,50	„ „ „	$^{3}/_{4}$ „
i)	„ „ „ „	6,00	„ „ „	$^{2}/_{3}$ „
k)	„ „ „ „	6,75	„ „ „	$^{1}/_{4}$ „
l)	„ „ „ „	7,50	„ „ „	$^{1}/_{10}$ „
m)	„ „ „ „	9,00	„ „ „	wenige Bläschen.

Hefe-Menge pro Röhre = 0,025 g.

Diese Versuche zeigen nicht nur, dass ein günstiger Einfluss des NaCl auf die Hefethätigkeit constatirt werden konnte, sondern auch eine Gesetzmässigkeit der Wirkung des Salzes, welche auch schon in einem der erwähnten Versuche Knapp's angedeutet liegt, jedoch wegen der Anwendung der unzweckmässigen Hefedosen nicht recht zum Ausdrucke gelangt. Diese Gesetzmässigkeit besagt, dass man, von kleinen Dosen NaCl aufsteigend, die Lebensthätigkeit des Hefepilzes steigern kann,

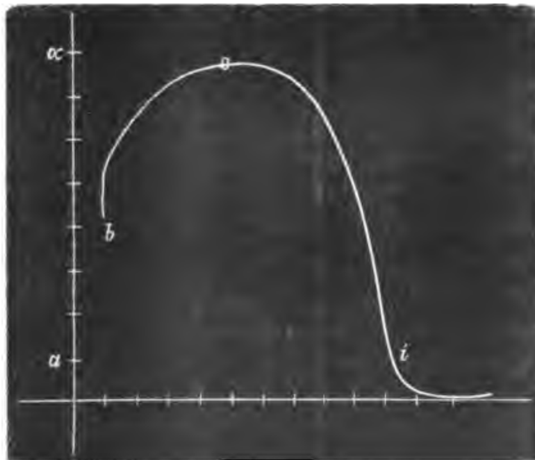


Fig. 1.

und zwar in immer höherem Grade mit steigender Dosis bis zu einem optimum oder eine Reihe von optima, dann bei noch höherer Dosis vermindert sich wiederum die begünstigende Einwirkung, bis bei einer bestimmten Dose NaCl eine Einwirkung auf das Gährvermögen sich überhaupt nicht zeigt, dagegen über dieses Maass gesteigerte

Dosen NaCl einennachtheiligen Einfluss auf die Gährkraft der Hefe zeigten.

In der gebräuchlichen, demonstrativen Art einer Curve ausgedrückt, entsteht folgendes Bild von der Wirkungsweise des Salzes auf die Gährthätigkeit:

Es seien in dem Systeme die Gährintensitäten, d. h. die in der angegebenen Zeit producirten CO_2-Mengen als Ordinaten, die steigenden NaCl-Zusätze als Abscissen gedacht. Das Controlröhrchen ohne Salz ergiebt eine Gährintensität bis a; dann zeigt die schematische Curve Nr. 1 in dem Abschnitte von b—i die Beförderung der Gährung (0,5—6,5 Proc.), bei o (4,5 Proc.) das optimum, resp. die opt., bei i (7,5 Proc.) einen Indifferenzpunkt und unterhalb i die hemmende Wirkung der höheren NaCl-Dosen. Im Anschlusse an diesen eingehend untersuchten Körper möchte ich noch einige nebenher gemachte Versuche über Wirkung anderer Salze mittheilen, welche zu ähnlichen Resultaten geführt haben.

Versuch 2.

Gährmischung von 30 ccm,

a)	enthaltend	1,5	Proc.	Zucker,	ohne Salz,		ergiebt:	1/10	Röhre
b)	=	=	=	=	1,5 Proc.	KCl	=	3/4	=
c)	=	=	=	=	= =	$(NH_4)Cl$	=	1/5	=
d)	=	=	=	=	= =	H_2NaPO_4	=	1/8	=

Hefe-Menge pro Röhre = 0,04 g.

Versuch 3.

Gährmischung von 30 ccm,

a)	enthaltend	1,5	Proc.	Zucker,	ohne Salz,		ergiebt:	1/8	Röhre
b)	=	=	=	=	1,5 Proc.	$(NH_4)Cl$	=	1/2	=
c)	=	=	=	=	2,25 =	=	=	1/2	=

Hefe-Menge pro Röhre = 0,035 g.

Versuch 4.

Gährmischmung von 30 ccm,

a)	enthaltend	1,5	Proc.	Zucker,	ohne Salz,		ergiebt:	1/10	Röhre
b)	=	=	=	=	0,3 Proc.	$CaCl_2$	=	1/8	=
c)	=	=	=	=	0,6 =	=	=	1/2	=
d)	=	=	=	=	1,5 =	=	=	1/3	=
e)	=	=	=	=	3,0 =	=	=	2/5	=
f)	=	=	=	=	3,75 =	=	=	1/2	=
g)	=	=	=	=	5,00 =	=	=	1/2	=
h)	=	=	=	=	6,75 =	=	=	2/5	=
i)	=	=	=	=	8,60 =	=	=	1/4	=
k)	=	=	=	=	15,0 =	=	=	wenige Bläschen.	

Hefe-Menge pro Röhre = 0,035 g.

Combinationswirkung von HCl und NaCl auf Hefe.

Die Idee, von der ich ausging, war, aus den Bestandtheilen des Magensaftes müsse sich einer isoliren lassen, welcher die Fähigkeit hat, die antiseptischen Eigenschaften der HCl gegenüber der Hefe auszugleichen. Diese Hypothese hatte sich bewahrheitet und zur Aufdeckung derartiger Eigenschaften des NaCl geführt.

Die ersten groben Versuche schon, in denen ich die Stoffe des Magensaftes nach der Reihe auf den Gesichtspunkt hin durchprobirte, hatten das überraschende Resultat ergeben, welches z. B. durch folgende Versuche sich zum Ausdrucke brachte:

Versuch 5.

a) 15 ccm 1,5 proc. Zuckerlösung + 5 ccm $^1/_{10}$ Normal-HCl + 5 ccm Aq. dest. + 5 ccm Hefe-Suspension ergeben: wenige Bläschen.
b) 15 ccm 1,5 proc. Zuckerlösung + 5 ccm $^1/_{10}$ Normal-HCl + 5 ccm 10 proc. NaCl-Lösung + 5 ccm Hefe-Suspension ergeben: $^1/_4$ Röhre.

In beiden Röhren sind je 5 ccm Quecksilber zum Luftabschluss vorgelegt.

c) 15 ccm 1,5 proc. Zuckerlösung + 5 ccm $^1/_{10}$ Normal-HCl + 5 ccm Aq. dest. + 5 ccm Hefe-Suspension ergeben: $^1/_{10}$ Röhre.
d) 15 ccm 1,5 proc. Zuckerlösung + 5 ccm $^1/_{10}$ Normal-HCl + 5 ccm 10 proc. NaCl-Lös. + 5 ccm Hefe-Suspension ergeben: $^2/_3$ Röhre.
e) 15 ccm 1,5 proc. Zuckerlösung + 5 ccm $^1/_{10}$ Normal-HCl + 5 ccm Aq. dest. + 5 ccm Hefe-Suspension ergeben: $^1/_{10}$ Röhre.
f) 15 ccm 1,5 proc. Zuckerlösung + 5 ccm $^1/_{10}$ Normal-HCl + 5 ccm 10 proc. NaCl-Lös. + 5 ccm Hefe-Suspension ergeben: $^3/_5$ Röhre.
g) 15 ccm 1,5 proc. Zuckerlösung + 5 ccm Aq. dest. + 5 ccm Aq. dest. + 5 ccm Hefe-Suspension ergeben: $^2/_3$ Röhre.

Hefe-Menge pro Röhre = 0,125 g.

Nach Schluss des Versuches fällt die Trommer'sche Probe aus:
posititiv in Röhre c und e
negativ in Röhre d, f, g.

Nachdem solchermaassen die Grundthatsachen sicher fundirt erschienen, konnte ich daran gehen, in systematischer Weise den Beziehungen zwischen antiseptischer Kraft der HCl und der Wirkung des NaCl nachzuforschen.

Da die Untersuchungen nun aus praktisch-klinischen Interessen angestellt wurden, so war es nothwendig, aus der unendlichen Fülle der Möglichkeiten gewisse, hierbei am meisten in Betracht kommende, Typen herauszugreifen und sich auf sie zu beschränken.

Im Magensafte — normalen und pathologischen — kommen dreierlei Formen des HCl-Gehaltes in Frage, Magensäfte mit Hypacidität, entsprechend einem HCl-Gehalte unter 0,1 Proc., solche mit normaler

Acidität mit etwa 0,1—0,15 Proc. HCl, und solche mit Hyperacidität, deren HCl-Gehalt 0,15 Proc. übersteigt.

Deshalb experimentirte ich mit einer „hypaciden HCl-Lösung" von 0,06 Proc., einer „normal aciden" von 0,12 Proc., einer „hyperaciden" von 0,24 Proc. HCl. Dieselben haben selbstverständlich eine bestimmte Desinfectionskraft; während ohne ihre Anwesenheit bei den verwandten Hefemengen die Röhre völlig mit Gas gefüllt wurde, zeigte sich unter ihrer Wirkung nur eine partielle Vergährung des Zuckers, eine Anfüllung von Theilen der Röhre mit Gas.

Nun mussten zur Bestimmung der Combinationswirkung zwischen HCl und NaCl in allmählich steigender Menge das Salz zugegeben werden, und die Beobachtung und Vergleichung der erzielten Gährintensitäten musste die Absicht erfüllen.

Der Zusatz der HCl zu den üblichen Gährmischungen geschah durch Zugabe von den ausgerechneten Mengen 1/10 oder 1/5 Normal-HCl; im Uebrigen wurde völlig auf die bekannte Weise verfahren.

Um ferner die von Zufälligkeiten abhängigen Verhältnisse des Magensaftes, z. B. den jeweilig verschiedenen Gehalt von Zucker und Gährungserregern nachzuahmen, wurden die Versuche unter je dreierlei Variationen durchgeführt, 1 1/2—3—6 Proc. Traubenzuckergehalt und Bestand an geringeren, mittleren, grossen Hefemengen, 0,25—0,5—1,0 g pro Röhre.

Es folgen nun die Protokolle einiger Versuche, die ich aus der grossen Zahl der insgesammt angestellten Experimente aufs Geradewohl herausgreifen will:

Versuch 6. Zuckergehalt 1,5 Proc., Hefe-Menge pro Röhre: 0,25 g. Gährmischung von 30 ccm,

a)	enth.	1,5	Proc.	Z.,	0,06	Proc.	HCl,	0,00	Proc.	NaCl,	ergiebt:	1/5 Röhre
b)	=	=	=	=	=	=	=	0,75	=	=	=	ganze R.
c)	=	=	=	=	=	=	=	1,5	=	=	=	ganze R.
d)	=	=	=	=	=	=	=	2,25	=	=	=	3/4 Röhre
e)	=	=	=	=	=	=	=	3,00	=	=	=	7/8 =
f)	=	=	=	=	=	=	=	4,50	=	=	=	1/2 =
g)	=	=	=	=	=	=	=	6,00	=	=	=	1/3 =
h)	=	=	=	=	=	=	=	6,75	=	=	=	1/5 =
i)	=	=	=	=	=	=	=	7,50	=	=	=	1/10 =
k)	=	=	=	=	0,12	=	=	0,00	=	=	=	1/10 =
l)	=	=	=	=	=	=	=	0,15	=	=	=	1/5 =
l)	=	=	=	=	=	=	=	0,3	=	=	=	2/5 =
m)	=	=	=	=	=	=	=	0,75	=	=	=	2/5 =
n)	=	=	=	=	=	=	=	1,5	=	=	=	1/10 =
o)	=	=	=	=	=	=	=	3,0	=	=	=	} wenige
p)	=	=	=	=	=	=	=	6,0	=	=	=	} Bläschen

Gährmischung von 30 ccm.

q)	enth.	1,5	Proc.	Z.,	0,24	Proc.	HCl,	0,00	Proc.	NaCl,	ergiebt:	$^{1}/_{10}$	Röhre
r)	=	=	=	=	=	=	=	0,075	=	=	=	=	=
s)	=	=	=	=	=	=	=	0,15	=	=	=	=	=
t)	=	=	=	=	=	=	=	0,30	=	=	=	$^{1}/_{20}$	=
x)	=	=	=	=	=	=	=	0,75	=	=	=	} wenige Bläschen	
y)	=	=	=	=	=	=	=	1,50	=	=	=		
z)	=	=	=	=	=	=	=	2,25	=	=	=		

Versuch 7. Gehalt an Zucker = 1,5 Proc., Hefe-Menge pro Röhre = 0,5 g.

Gährmischung von 30 ccm,

a)	enth.	1,5	Proc.	Z.,	0,06	Proc.	HCl,	0,00	Proc.	NaCl,	ergiebt:	$^{1}/_{4}$	Röhre
b)	=	=	=	=	=	=	=	0,75	=	=	=	ganze	R.
c)	=	=	=	=	=	=	=	1,50	=	=	=	=	=
d)	=	=	=	=	=	=	=	4,5	=	=	=	=	=
e)	=	=	=	=	=	=	=	6,0	=	=	=	$^{1}/_{2}$	R.
f)	=	=	=	=	=	=	=	7,5	=	=	=	wenige Bläschen	
g)	=	=	=	=	0,12	=	=	0,00	=	=	=	$^{1}/_{4}$	Röhre
h)	=	=	=	=	=	=	=	0,75	=	=	=	$^{2}/_{3}$	=
i)	=	=	=	=	=	=	=	1,50	=	=	=	$^{1}/_{3}$	=
k)	=	=	=	=	=	=	=	2,25	=	=	=	$^{1}/_{8}$	=
l)	=	=	=	=	0,24	=	=	0,00	=	=	=	$^{1}/_{5}$	=
m)	=	=	=	=	=	=	=	0,3	=	=	=	$^{1}/_{5}$	=
n)	=	=	=	=	=	=	=	0,75	=	=	=	} wenige Bläschen	
o)	=	=	=	=	=	=	=	1,5	=	=	=		

Versuch 8. Gehalt an Zucker, 1,5 Proc., Hefe-Menge pro Röhre = 1,0 g.

Gährmischung von 30 ccm,

a)	enth.	1,5	Proc.	Z.,	0,06	Proc.	HCl,	0,00	Proc.	NaCl	ergiebt:	$^{1}/_{2}$	Röhre
b)	=	=	=	=	=	=	=	0,75	=	=	=	ganze	R.
c)	=	=	=	=	=	=	=	3,00	=	=	=	=	=
d)	=	=	=	=	=	=	=	4,50	=	=	=	=	=
e)	=	=	=	=	=	=	=	6,00	=	=	=	$^{3}/_{4}$	=
f)	=	=	=	=	=	=	=	7,50	=	=	=	$^{1}/_{10}$	=
g)	=	=	=	=	=	=	=	9,00	=	=	=	wenige Bläschen	
h)	=	=	=	=	0,12	=	=	0,00	=	=	=	$^{2}/_{5}$	Röhre
i)	=	=	=	=	=	=	=	0,75	=	=	=	ganze	=
k)	=	=	=	=	=	=	=	1,5	=	=	=	$^{3}/_{4}$	=
l)	=	=	=	=	=	=	=	2,25	=	=	=	$^{2}/_{5}$	=
m)	=	=	=	=	=	=	=	3,00	=	=	=	$^{1}/_{10}$	=
n)	=	=	=	=	=	=	=	4,50	=	=	=	$^{1}/_{10}$	=
o)	=	=	=	=	0,24	=	=	0,00	=	=	=	$^{1}/_{4}$	=
p)	=	=	=	=	=	=	=	0,75	=	=	=	$^{1}/_{4}$	=
q)	=	=	=	=	=	=	=	1,5	=	=	=	} wenige Bläschen	
r)	=	=	=	=	=	=	=	2,25	=	=	=		

Versuch 9. Zuckergehalt: 1,5 Proc., Hefe-Menge pro Röhre = 0,25 g.

Gährmischung von 30 ccm,

a)	enth.	1,5	Proc.	Z.,	0,012	Proc.	HCl,	0,00	Proc.	NaCl	ergiebt:	1/2 Röhre
b)	=	=	=	=	=	=	=	0,80	=	=	=	ganze R.
c)	=	=	=	=	=	=	=	2,25	=	=	=	= =
d)	=	=	=	=	=	=	=	4,50	=	=	=	= =
e)	=	=	=	=	=	=	=	6,00	=	=	=	= =
f)	=	=	=	=	=	=	=	7,50	=	=	=	= =
g)	=	=	=	=	=	=	=	9,00	=	=	=	1/10 =
h)	=	=	=	=	0,03	=	=	0,00	=	=	=	1/2 =
i)	=	=	=	=	=	=	=	0,80	=	=	=	ganze =
k)	=	=	=	=	=	=	=	4,50	=	=	=	= =
l)	=	=	=	=	=	=	=	6,00	=	=	=	= =
m)	=	=	=	=	=	=	=	7,50	=	=	=	1/8 =
n)	=	=	=	=	=	=	=	9,00	=	=	=	wenige Bläschen
o)	=	=	=	=	0,06	=	=	0,00	=	=	=	1/3 R.
p)	=	=	=	=	=	=	=	0,80	=	=	=	ganze =
q)	=	=	=	=	=	=	=	4,50	=	=	=	= =
r)	=	=	=	=	=	=	=	6,00	=	=	=	1/3 =
s)	=	=	=	=	=	=	=	7,50	=	=	=	1/8 =
t)	=	=	=	=	0,12	=	=	0,00	=	=	=	1/4 =
u)	=	=	=	=	=	=	=	0,80	=	=	=	ganze =
v)	=	=	=	=	=	=	=	1,5	=	=	=	= =
w)	=	=	=	=	=	=	=	2,25	=	=	=	1/2 =
x)	=	=	=	=	=	=	=	3,00	=	=	=	1/4 =
y)	=	=	=	=	=	=	=	3,75	=	=	=	1/10 =
z)	=	=	=	=	=	=	=	4,50	=	=	=	wenige Bläschen
α)	=	=	=	=	0,24	=	=	0,00	=	=	=	1/8 Röhre
β)	=	=	=	=	=	=	=	0,15	=	=	=	1/8 =
γ)	=	=	=	=	=	=	=	0,80	=	=	=	1/10 =
δ)	=	=	=	=	=	=	=	1,50	=	=	=	wenige Bläschen

Versuch 10. Gehalt an Zucker, 3 Proc., Hefe-Menge pro Röhre = 0,25 g. HCl-Gehalt = 0,012—0,03—0,06—0,12—0,24 Proc.

Gährmischung von 30 ccm,

a)	enth.	3 Proc.	Z.,	0,012	Proc.	HCl,	0,00	Proc.	NaCl	ergiebt:	2/3 Röhre
b)	=	=	=	=	=	=	0,80	=	=	=	ganze =
c)	=	=	=	=	=	=	6,00	=	=	=	= =
d)	=	=	=	=	=	=	7,50	=	=	=	2/3 =
e)	=	=	=	=	=	=	9,00	=	=	=	1/8 =
f)	=	=	=	0,03	=	=	0,00	=	=	=	1/2 =
g)	=	=	=	=	=	=	0,80	=	=	=	ganze =
h)	=	=	=	=	=	=	6,00	=	=	=	1/2 =
i)	=	=	=	=	=	=	7,50	=	=	=	1/8 =
k)	=	=	=	=	=	=	9,00	=	=	=	wen. Bläsch.

Gährmischung von 30 ccm,

l)	enth.	3	Proc. Z.,	0,06	Proc.	HCl,	0,00	Proc.	NaCl	ergiebt:	1/4	Röhre
m)	=	=	=	=	=	=	0,50	=	=	=	ganze	=
n)	=	=	=	=	=	=	1,50	=	=	=	=	=
o)	=	=	=	=	=	=	3,00	=	=	=	=	=
p)	=	=	=	=	=	=	4,50	=	=	=	=	=
q)	=	=	=	=	=	=	6,00	=	=	=	1/4	=
r)	=	=	=	=	=	=	6,75	=	=	=	1/10	=
s)	=	=	=	=	=	=	7,50	=	=	=	wen. Bläsch.	
t)	=	=	=	0,12	=	=	0,00	=	=	=	1/4	Röhre
u)	=	=	=	=	=	=	0,80	=	=	=	2/3	=
v)	=	=	=	=	=	=	1,50	=	=	=	3/4	=
w)	=	=	=	=	=	=	2,25	=	=	=	3/4	=
x)	=	=	=	=	=	-	3,00	=	=	=	1/4	=
y)	=	=	=	=	=	=	4,50	=	=	=	wen. Bläsch.	
α)	=	=	=	0,24	=	=	0,00	=	=	=	1/10	=
β)	=	=	=	=	=	=	0,15	=	=	=	=	=
δ)	=	=	=	=	=	=	0,80	=	=	=	=	=
γ)	=	=	=	=	=	=	1,50	=	=	=	wen. Bläsch.	

Versuch 11. Gehalt an Zucker, 6 Proc., Hefe-Menge pro Röhre = 0,25 g. HCl-Gehalt = 0,012—0,03—0,06—0,12—0,24 Proc.

Gährmischung von 30 ccm,

a)	enth.	6	Proc. Z.,	0,012	Proc.	HCl,	0,00	Proc.	NaCl	ergiebt:	ganze	Röhre
b)	=	=	=	=	=	=	0,80	=	=	=	=	=
c)	=	=	=	=	=	=	6,00	=	=	=	=	=
d)	=	=	=	=	=	=	7,50	=	=	=	=	=
e)	=	=	=	=	=	=	9,00	=	=	=	1/2	=
f)	=	=	=	0,03	=	=	0,00	=	=	=	1/2	=
g)	=	=	=	=	=	=	0,80	=	=	=	ganze	=
h)	=	=	=	=	=	=	6,75	=	=	=	1/2	=
i)	=	=	=	=	=	=	7,50	=	=	=	1/4	=
k)	=	=	=	0,06	=	=	0,00	=	=	=	1/4	=
l)	=	=	=	=	=	=	0,80	=	=	=	ganze	=
m)	=	=	=	=	=	=	1,50	=	=	=	=	=
n)	=	=	=	=	=	=	2,25	=	=	=	=	=
o)	=	=	=	=	=	=	3,50	=	=	=	3/4	=
p)	=	=	=	=	=	=	6,75	=	=	=	1/4	=
q)	=	=	=	=	=	=	7,50	=	=	=	wenige Bläsch.	
r)	=	=	=	0,12	=	=	0,00	=	=	=	1/4	Röhre
s)	=	=	=	=	=	=	0,50	=	=	=	ganze	=
t)	=	=	=	=	=	=	1,50	=	=	=	=	=
u)	=	=	=	=	=	=	3,00	=	=	=	1/2	=
v)	=	=	=	=	=	=	3,75	=	=	=	1/4	=
w)	=	=	=	=	=	=	4,50	=	=	=	1/10	=
x)	=	=	=	=	=	=	0,00	=	=	=	1/10	=
y)	=	=	=	=	=	=	0,50	=	=	=	=	=
z)	=	=	=	=	=	=	1,50	=	=	=	wenige Bläsch.	

In diesen Versuchen fiel zunächst auf, dass unter gleichen Bedingungen in verschiedenen Versuchen öfter ungleiche Gährungsintensitäten als Ausdruck der antiseptischen Wirkung der HCl erhalten wurden, und zwar Intensitäten von solcher Ungleichheit, dass die Grenze des zu Vernachlässigenden erreicht schien.

Man kann z. B. in einem Experimente mit 0,25 g Hefe unter 0,06 Proc. HCl und 1,5 Proc. Zucker eine Gährintensität von 1/4 R., im anderen — d. h. bei Verwendung anderer Hefe — eine solche von vielleicht nur der halben Höhe: 1/8 R., auftreten sehen. Derartige Beobachtungen sind schon von manchen Seiten (Kuhn z. B.) gemacht worden und werden wohl mit Recht auf die wechselnde Vitalität und Freiheit der Hefe von Bacterienbeimengungen etc. geschoben.

Jedenfalls ist in einem und demselben Versuche für eine bestimmte, jeweilig verwendete Hefe, die Uebereinstimmung in den erreichten Gährungsintensitäten bei gleichen Bedingungen eine völlige, oder es entstehen nur unerhebliche Differenzen, welche gar nicht in Betracht kommen gegenüber den Unterschieden, welche aus verschiedenen Bedingungen desselben Versuches resultiren.

Nun zur Besprechung der Versuchsergebnisse:

Es handelte sich darum, den Einfluss von NaCl auf die antiseptische Wirkung der HCl gegenüber der Hefe festzustellen, d. h. zu sehen, inwieweit die durch HCl-Wirkung erniedrigte Gährungsintensität durch beifolgende NaCl-Zugaben in ihrer Höhe verändert werden konnte. Dabei ging eine grosse Gesetzmässigkeit für die 3 HCl-Typen hervor, die sich folgendermaassen ausdrückte:

Für hypacide HCl-Lösungen (bis 0,06 Proc.) gelang es, durch eine grosse Reihe steigender NaCl-Dosen die antiseptische Wirkung der HCl auszugleichen; bei einer bestimmten Höhe des Zusatzes war diese ausgleichende Wirkung verschwunden und ein Einfluss des NaCl nicht mehr zu bemerken, noch höhere NaCl-Gaben hatten den umgekehrten Effect und verstärkten den antiseptischen Wert der HCl bis zur völligen Unterdrückung der Gährung.

Bei normal aciden HCl-Lösungen war es möglich, durch eine schon kleinere Dosenreihe des NaCl den antiseptischen Werth der HCl in mehr oder minder hohem Grade aufzuheben, dann kam wieder eine Dose, welche ohne alle Wirkung war; Dosen darüber hinaus verstärkten die Desinfectionskraft der HCl.

Bei hyperaciden HCl-Lösungen (0,24 Proc.) aber gelang es durch keine der angewandten NaCl-Dosen, die antiseptische Function der HCl aufzuheben, die Dose des NaCl, welche ohne allen Einfluss ist,

liegt sehr niedrig, und schon geringfügige Mengen NaCl verstärken die Desinfectionskraft der Säure bis zur völligen Aufhebung der Gährung.

Diese Gesetze sind nach der Gesammtheit meiner Versuche an sich unabhängig von den jeweiligen Zucker- und Hefemengen, wenigstens innerhalb der untersuchten Grenzen. Die Belege dafür völlig mitzutheilen, würde zu viel des mir gewährten Raumes beanspruchen. Es genüge, hier zu sagen, dass sie sich ausgedrückt finden in allen Variationen, die mit diesen Mengen angestellt wurden.

1. Variation des HCl-Gehaltes bei im einzelnen Versuche gleichen Hefe- und Zuckermengen.

2. Variation des Zuckergehaltes bei im einzelnen Versuche gleichen Hefe- und HCl-Mengen.

3. Variation des HCl-Gehaltes bei im einzelnen Versuche gleichen Hefe- und Zuckermengen. In den Versuchen dieser Gruppe jedoch Variationen der Hefe- und Zuckermenge gegen einander.

4. Variation des HCl-Gehaltes bei im einzelnen Versuche gleichen Hefe- und Zuckermengen. Variation der Hefemenge bei diesen Versuchen gegen einander.

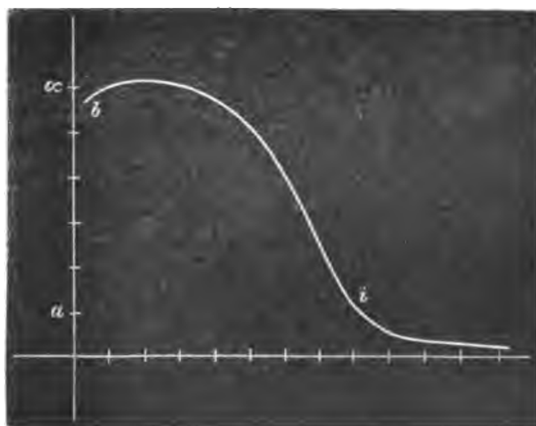


Fig. 2. Hypacide, freie HCl.

Wenn wir wieder die gefundenen Gesetze in der Form von Curven veranschaulichen, so erhalten wir für die Combinationswirkung von NaCl auf die 3 HCl-Lösungen folgende drei schematische Figuren:

Die antiseptische Kraft der HCl verhindert eine völlige Vergährung (die Erreichung einer Gährintensität bis α), bewirkt eine nur partielle Vergährung, Gährintensität bis a. Der NaCl-Zusatz hat nun folgenden Effect:

1. Für hypacide HCl-Lösungen. Da bei diesen die antiseptische Wirkung der HCl durch eine grosse Reihe NaCl-Dosen ausgeglichen wird, zeigt die Curve der Gährintensitäten einen breiten Abschnitt

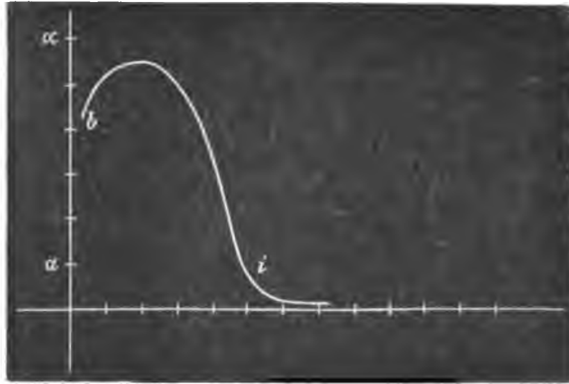


Fig. 3. Normalacide, freie HCl.

der Erhebung über das Niveau der Controlgährung, b—i, bei i (Indifferenzpunkt) ist die Höhe des NaCl-Zusatzes erreicht, die ohne Wirkung auf die Höhe der Gährintensität ist, die Curve zeigt die normale Höhe = a; dann bewirken noch höhere NaCl-Zusätze Verstärkung der antiseptischen Wirkung der HCl, Verminderung der Gährintensität unter die normale Höhe, die Curve senkt sich ab im Theile hinter i bis zum Nullpunkte. Theil b—i sei die befördernde Zone, der Theil über i hinaus die hemmende Zone des NaCl genannt.



Fig. 4. Hyperacide, freie HCl.

2. Für normal acide HCl-Lösungen ist die befördernde Zone des NaCl kleiner, der Curventheil b—i gedrängter, Indifferenzpunkt i liegt näher am Beginne der Curve.

3. Für hyperacide HCl-Lösungen ist das Vorhandensein einer befördernden Zone des NaCl nicht nachzuweisen, dieselbe ist offenbar ausserordentlich klein, der Indifferenzpunkt sehr nahe am Beginne der Curve liegend, die hemmende Zone des NaCl sehr gross, die Curve also unterhalb des normalen Niveaus verlaufend.

Zahlenmässig ergiebt sich:

Befördernde Zone	Indifferenzpunkt	Hemmende Zone	
0,5 bis 6,0—6,75 Proc.	6,75—7,50 Proc.	> (6,75 —7,50 Proc.)	Hypacide
0,5 bis 2,25—3,50 „	2,25—4,50 Proc.	> (2,25—4,50 Proc.)	N. acide
		> (0,75—1,5 Proc.)	Hyperacide HCl-Lösung.

Wie hieraus ersichtlich, differiren die gefundenen Zahlen in gewissem Maasse. Unter sonst gleichen Bedingungen, bezüglich des HCl-, Hefe- und Zuckergehaltes, sind in verschiedenen Versuchen die NaCl-Zahlen zur Erzielung derselben Wirkung nicht völlig gleich, z. B. ist in einem Versuche bei einem HCl-Gehalte von 0,06 Proc., 1,5 Proc. Zucker, Gebrauch von 0,25 g Hefe zur Verstärkung der antiseptischen Kraft der Säure ein NaCl-Gehalt von über 6,75 Proc. nöthig, während in einem anderen Versuche ein solcher von nur mehr als 6 Proc. schon genügt. Es werden also aus verschiedenen Versuchen für dieselben Bedingungen Curven gewonnen, die, unter sich ein wenig differiren, jedoch immer den Haupttypus wahren.

Auch hier dürften die oben angedeuteten Beziehungen der Vitalitätseigenschaften der Hefe in Betracht kommen. Zudem scheint die Erhöhung der Hefedosen alle NaCl-Zahlen etwas in die Höhe zu drücken, während die Variation des Zuckergehaltes ohne alle Bedeutung zu sein scheint.

Eine gesonderte Besprechung verdienen noch die Versuche mit Verwendung sehr hoher Hefemengen, von 1 g pro Röhre. Diese grossen Quantitäten sind an sich im Stande, die antiseptischen Wirkungen der verwendeten HCl-Lösungen auszugleichen, in den meisten Fällen auch die der hyperaciden HCl-Lösungen. Eine Aufhebung der antiseptischen Kraft durch die NaCl-Wirkung war also hier gar nicht nöthig, die sogenannten Beförderungszonen sind hier ohne Interesse. Dagegen sind die Hemmungszonen, die NaCl-Zusätze, welche die antiseptische Kraft der HCl verstärken, hier von praktischer Bedeutung. Nach den Gesetzen beginnen dieselben für die 3 HCl-Typen verschieden: Für die hypaciden Lösungen bei etwa 6,6—7,5 Proc., bei N. aciden bei etwa 3—4,5 Proc., und bei hyperaciden Lösungen schon bei 0,75—1,5 Proc. Letzterer Fall ist am wichtigsten: Wenn die starke antiseptische Wirkung einer verhältnissmässig concentrirten HCl-Lösung aufgehoben wird durch eine Uebermenge von Gährungserregern, dann genügt ein recht niedriger NaCl-Zusatz, um die erheblichsten Desinfectionskräfte auszulösen, und eben dies geschieht durch das angeführte Gesetz der Combinationswirkung.

Combinationswirkung gebundener HCl und NaCl auf Hefe.

In den folgenden Versuchen wandte ich mich zur Untersuchung etwa vorliegender, analoger Beziehungen der gebundenen HCl und des NaCl. Die gebundene Form ist der 2. Modus, in der sich die HCl im Magensafte findet. Es fragte sich zuerst, ob mit dieser Bindung, welche ja zumeist von Albuminaten und Peptonen geschieht, auch eine Veränderung der hier in Betracht kommenden Function, der Desinfectionswirkung, erfolge. Um einige Angaben über schon vorliegende Untersuchungen zu bringen, berichtet F. O. Cohn[1]), dass die an Pepton gebundene HCl keinen antiseptischen Effect auf die Milchsäuregährung erziele im Gegensatz zur selben Menge freier HCl. Strauss und Bialocour[2]) geben an, dass gebundene HCl auf dieselbe Gährung deutliche antiseptische Wirkung ausübe.

Kuhn (l. c.) findet, dass die an Pepsin gebundene HCl auch im Stande ist, in relativ geringfügigen Mengen die Hefegährung zu unterdrücken.

Ich überzeugte mich sehr bald von der einleuchtenden Thatsache, dass auch der gebundenen HCl Desinfectionswirkung, nur schwächere als der freien, zuzuschreiben ist. Es fragte sich nun, ob auch hier Combinationswirkungen des NaCl zu bemerken wären. Zur Erledigung dieser Frage wurden Versuche angestellt, die in der Anordnung völlig den vorauf mitgetheilten entsprachen. Die gebundenen Salzsäuren wurden auf folgendem Wege hergestellt:

12 g des Pepton. alcoholo praecipit. (Dr. Grübler) wurden in 100 ccm Aq. dest. unter Erwärmen im Wasserbade gelöst; die Flüssigkeit von den geringen, ungelösten Bestandtheilen abfiltrirt. Dann wurden darin 0,4 g Pepsinum purissimum (1 : 7000) (aus Dr. Grübler's Fabrik) durch Umrühren aufgelöst. Zu diesem Quantum wurde nun 1/5 Normal-HCl zugesetzt in solchen Mengen, bis eben die Günzburg'sche Reaction auf freie HCl aufzutreten begann. Es waren dies 100 ccm Säure, so dass das nun erhaltene Quantum gebundener HCl 200 ccm betrug. Jeder ccm davon enthielt 1 ccm von 1/10 Normal-HCl, die an Pepton und Pepsin gebunden war; öfter auch wurden auf ähnliche Weise doppelt so starke, gebundene Salzsäuren dargestellt. Auf diese Weise konnte die Dosirung der gebundenen HCl leicht erfolgen und durch Zusatz von entsprechenden Mengen dieser gebundenen HCl zu den Gährmischungen wiederum die Untersuchung der 3 HCl-Typen, hypacider (0,06 Proc.), normal acider (0,12 Proc.),

---

1) Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. XIV.

2) Zeitschr. f. klin. Med. 1895.

hyperacider (0,24 Proc.), und zwar gebundener, Salzsäuren durchgeführt werden. Im Uebrigen wurde genau in entsprechender Weise verfahren, wie vorher und in den einzelnen Versuchen zum Vergleiche auch gleichzeitig die Combinationswirkung des NaCl auf freie Salzsäuren der bekannten Typen dargestellt.

Es folgen wiederum die Protokolle:

Versuch 12.

Gährmischung von 30 ccm,

a)	1,5	Proc.	Z.,	0,06	Proc.	gebund.	HCl,	0,00	Proc.	NaCl	ergiebt:	1/4	Röhre
b)	=	=	=	=	=	=	=	0,75	=	=	=	ganze	R.
c)	=	=	=	=	=	=	=	1,50	=	=	=	=	=
d)	=	=	=	=	=	=	=	3,00	=	=	=	=	=
e)	=	=	=	=	=	=	=	6,00	=	=	=	3/4	=
f)	=	=	=	=	=	=	=	7,50	=	=	=	1/10	=
g)	=	=	=	0,12	=	=	=	0,00	=	=	=	1/8	=
h)	=	=	=	=	=	=	=	0,75	=	=	=	ganze	=
i)	=	=	=	=	=	=	=	2,25	=	=	=	=	=
k)	=	=	=	=	=	=	=	3,00	=	=	=	=	=
l)	=	=	=	=	=	=	=	4,50	=	=	=	=	=
m)	=	=	=	=	=	=	=	6,00	=	=	=	3/4	=
n)	=	=	=	=	=	=	=	7,50	=	=	=	1/10	=
o)	=	=	=	0,24	=	=	=	0,00	=	=	=	1/8	=
p)	=	=	=	=	=	=	=	0,75	=	=	=	ganze	=
q)	=	=	=	=	=	=	=	1,50	=	=	=	=	=
r)	=	=	=	=	=	=	=	4,50	=	=	=	=	=
s)	=	=	=	=	=	=	=	6,00	=	=	=	1/2	=
t)	=	=	=	=	=	=	=	7,50	=	=	=	wen.	Bläsch.
u)	=	=	=	0,06	=	freier	=	0,00	=	=	=	1/8	Röhre
v)	=	=	=	=	=	=	=	1,50	=	=	=	3/4	=
w)	=	=	=	=	=	=	=	4,50	=	=	=	2/3	=
x)	=	=	=	=	=	=	=	6,00	=	=	=	1/8	=
y)	=	=	=	=	=	=	=	7,50	=	=	=	wen.	Bläsch.
z)	=	=	=	0,12	=	=	=	0,00	=	=	=	1/8	Röhre
α)	=	=	=	=	=	=	=	0,80	=	=	=	2/3	=
β)	=	=	=	=	=	=	=	2,25	=	=	=	1/2	=
∂)	=	=	=	=	=	=	=	3,00	=	=	=	1/8	=
γ)	=	=	=	=	=	=	=	3,75	=	=	=	1/20	=

Gehalt an Zucker, 1,5 Proc. Hefe-Menge pro Röhre = 0,25 g

Versuch 13. Gehalt an Zucker 3,0 Proc., Hefe-Menge pro Röhre: 0,25 g.

Gährmischung von 30 ccm,

a)	3	Proc.	Z.,	0,06	Proc.	gebund.	HCl,	0,00	Proc.	NaCl,	ergiebt:	1/3	Röhre
b)	=	=	=	=		=	=	0,80	=	=	=	ganze	R.
c)	=	=	=	=		=	=	4,50	=	=	=	=	=
d)	=	=	=	=		=	=	6,00	=	=	=	3/4	=
e)	=	=	=	=		=	=	7,50	=	=	=	1/3	=
f)	=	=	=	=		=	=	8,25	=	=	=	wen.	Bläsch.

Gährmischung von 30 ccm,

g)	3	Proc. Z.,	0,12	Proc.	gebund.	HCl,	0,00	Proc.	NaCl,	ergiebt:	1/4	Röhre
h)	=	=	=	=	=	=	0,80	=	=	=	ganze	R.
i)	=	=	=	=	=	=	4,50	=	=	=	=	=
k)	=	=	=	=	=	=	6,00	=	=	=	3/4	=
l)	=	=	=	=	=	=	7,50	=	=	=	1/4	=
m)	=	=	=	=	=	=	8,25	=	=	=	1/10	=
n)	=	=	0,24	=	=	=	0,00	=	=	=	1/8	=
o)	=	=	=	=	=	=	0,80	=	=	=	ganze	=
p)	=	=	=	=	=	=	2,25	=	=	=	=	=
q)	=	=	=	=	=	=	3,00	=	=	=	=	=
r)	=	=	=	=	=	=	3,75	=	=	=	=	=
s)	=	=	=	=	=	=	4,50	=	=	=	3/4	=
t)	=	=	=	=	=	=	6,00	=	=	=	1/8	=
u)	=	=	=	=	=	=	7,50	=	=	=	wen. Bläsch.	
v)	=	=	0,06	=	freier	=	0,00	=	=	=	1/4	Röhre
w)	=	=	=	=	=	=	0,80	=	=	=	ganze	R.
x)	=	=	=	=	=	=	4,50	=	=	=	3/4	=
y)	=	=	=	=	=	=	6,00	=	=	=	1/4	=
z)	=	=	=	=	=	=	7,50	=	=	=	wen. Bläsch.	
α)	=	=	0,24	=	=	=	0,00	=	=	=	1/8	Röhre
β)	=	=	=	=	=	=	0,80	=	=	=	1/10	=
γ)	=	=	=	=	=	=	1,50	=	=	=	wen. Bläsch.	
δ)	=	=	=	=	=	=	2,25	=	=	=	=	=

Versuch 14. Gehalt an Zucker 6 Proc., Hefe-Menge pro Röhre: 0,25 g. HCl-Gehalt 0,06—0,12—0,24 Proc. (gebund., resp. freier).

Gährmischung von 30 ccm,

a)	6	Proc. Z.,	0,06	Proc.	gebund.	HCl,	0,00	Proc.	NaCl,	ergiebt:	1/3	Röhre
b)	=	=	=	=	=	=	0,80	=	=	=	ganze	R.
c)	=	=	=	=	=	=	1,50	=	=	=	=	=
d)	=	=	=	=	=	=	4,50	=	=	=	3/4	=
e)	=	=	=	=	=	=	6,00	=	=	=	3/4	=
f)	=	=	=	=	=	=	6,75	=	=	=	1/2	=
g)	=	=	=	=	=	=	7,50	=	=	=	1/8	=
h)	=	=	0,12	=	=	=	0,00	=	=	=	1/4	=
i)	=	=	=	=	=	=	0,80	=	=	=	ganze	=
k)	=	=	=	=	=	=	2,25	=	=	=	=	=
l)	=	=	=	=	=	=	3,75	=	=	=	=	=
m)	=	=	=	=	=	=	4,50	=	=	=	=	=
n)	=	=	=	=	=	=	6,00	=	=	=	1/2	=
o)	=	=	=	=	=	=	7,50	=	=	=	1/8	=
p)	=	=	0,24	=	=	=	0,00	=	=	=	1/8	=
q)	=	=	=	=	=	=	0,80	=	=	=	ganze	=
r)	=	=	=	=	=	=	1,50	=	=	=	=	=
s)	=	=	=	=	=	=	3,00	=	=	=	=	=
t)	=	=	=	=	=	=	4,50	=	=	=	=	=
u)	=	=	=	=	=	=	6,00	=	=	=	1/6	=
v)	=	=	=	=	=	=	7,50	=	=	=	wen. Bläsch.	

Gährmischung von 30 ccm,

w)	6 Proc. Z.,	0,06 Proc. freier HCl,	0,00 Proc. NaCl ergiebt:	$^1/_4$ Röhre
x)	„ „	„ „ „ „	0,75 „ „ „	ganze „
y)	„ „	„ „ „ „	2,25 „ „ „	„ „
z)	„ „	„ „ „ „	6,00 „ „ „	$^3/_4$ „
y)	„ „	„ „ „ „	6,75 „ „ „	$^1/_{10}$ „
z)	„ „	0,24 „ „ „	0,00 „ „ „	$^1/_{10}$ „
α)	„ „	„ „ „ „	0,50 „ „ „	wenige Bläsch.
β)	„ „	„ „ „ „	0,75 „ „ „	„ „

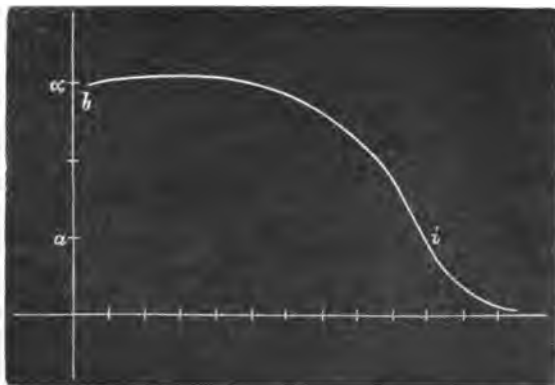


Fig. 5. Hypacide, gebundene HCl,

In der Gesammtheit der hier gegebenen und der nicht mitgetheilten Versuche ist durchgeführt die Variation des HCl-Gehaltes bei im ein-

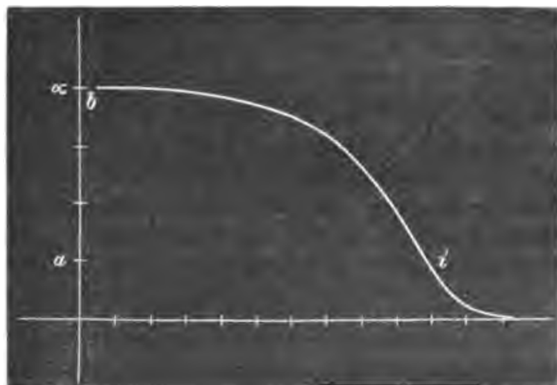


Fig. 6. Normal acide, gebundene HCl.

zelnen Versuche gleichen Hefe- und Zuckermengen. In den verschiedenen Versuchen jedoch Variation der Hefe- und Zuckermengen gegen einander.

Es zeigt sich, dass auch bei den gebundenen HCl für die Combinationswirkung des NaCl sich gewisse Gesetze abstrahiren, die sich

am schnellsten durch die Aufstellung der Curven überschauen lassen. Im Gegensatze zu denen bei den freien HCl ähneln sich die Curven der gebundenen alle drei unter einander; sie zeigen alle einen breiten Theil b—i, in der sich die befördernde Wirkung des NaCl offenbart, in der es möglich ist, durch NaCl-Zusatz die antiseptische Kraft der gebundenen HCl auszugleichen. Allerdings ist dieser Theil b—i bei der hyperaciden, gebundenen HCl ein weniger gedrängter als bei den beiden anderen HCl dieser Typus, ähnelt etwa in der Form der Curve der hypaciden, freien Salzsäure. Bei i liegt wieder ein Punkt, bei welchem der NaCl-Zusatz dieser Dosenhöhe ohne Effect auf die Desinfectionswirkung der Säure bleibt; darüber hinaus, bei noch höheren NaCl-Zusätzen wird die antiseptische Wirkung der gebundenen HCl wiederum erhöht bis zur völligen Unterdrückung der Gährung.

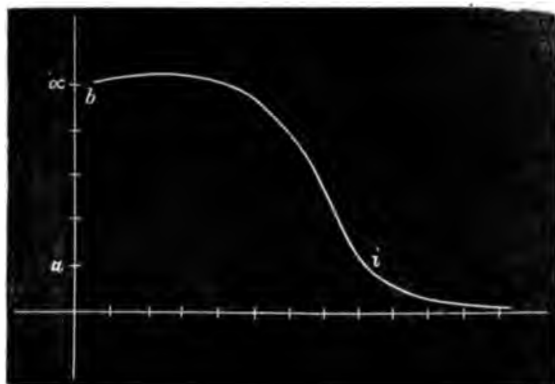


Fig. 7. Hyperacide, gebundene HCl.

Wenn wir auch hier eine kleine Tabelle für diese Beziehungen aufstellen, so ergiebt sich Folgendes:

Befördernde Zone	Indifferenzpunkt	Hemmende Zone	
0,8—(7,5—9,00) % NaCl	7,5—9,00 % NaCl	> 7,5—9,00 % NaCl	Hypacide, gebundene HCl.
0,8—(7,5—9,00) % NaCl	7,5—9,00 „ „	> 7,5—9,00 „ „	Normalacide, gebund. HCl.
0,8—(6,00—7,5) % NaCl	6,00—7,50 „ „	> 6,00—7,50 „ „	Hyperacide, gebund. HCl.

Auch hier verlegt die Erhöhung der Hefedosen die absoluten NaCl-Zahlen nach oben; der Charakter der Curven bleibt jedoch gewahrt.

Was nun die Verstärkung der Desinfectionskraft durch NaCl anlangt, so ergeben sich hier bemerkenswerthe Verschiedenheiten von

dem Verhalten bei freien HCl. Bei diesen genügten schon für die N. aciden Lösungen mässige, bei hyperaciden Lösungen sehr geringe NaCl-Beigaben, um gewissermaassen latente antiseptische Functionen auszulösen, sofern durch grosse Hefemengen die Hemmungskraft der Säure ausgeglichen war.

Hier ist aus der Gestalt der Curven abzulesen, dass erst sehr hohe NaCl-Zusätze antiseptische Kraft bei den gleichen Beziehungen entfalten können. Denken wir an die praktische Verwerthung derartiger Verhältnisse, so werden wir uns mehr versprechen können von der Combinationswirkung des NaCl bei den freien als bei den gebundenen HCl zur Erzielung von Desinfectionszwecken.

Combinationswirkung des NaCl in gährenden Magensäften.

Mit der Zusammenstellung aller der gefundenen Thatsachen schien mir die Möglichkeit gegeben, zu der complicirten Ausgangsfrage zurückzukehren, nämlich zu der Erörterung der Thatsache, dass Magensäfte, welche das Desinficiens HCl enthalten, dennoch zu lebhafter Gährung gelangen können. Ich sehe davon ab, dass es möglich ist, ohne Weiteres eine Erklärung dafür zu geben, wenn man annimmt, dass die desinfectorischen Kräfte der Säure an dem Uebermaasse von Gährungserregern zu Schanden werden. Denn wer einmal nur sich überzeugt hat, welche verhältnissmässig ungeheuern Mengen Hefe nöthig sind, um die antiseptische Function einer hyperaciden HCl-Lösung zu überwinden, und gleichzeitig die in pathologischen Magensäften sich findenden Hefequanten abschätzt, der wird durch dieses Missverhältniss sofort zu der Einsicht kommen, dass meine Ausgangsüberlegung das Wahrscheinlichere darstellt; es müsse nämlich im Magensafte sich ein Stoff finden, welcher befähigt ist, die Desinfectionswirkung der HCl auszugleichen; und eben die Wirksamkeit dieses Stoffes führe zur Gährung trotz geringer Mengen von Gährungserregern.

Nun, diesen Stoff hatte ich in dem NaCl gefunden; es war nun nothwendig, in Zusammenstellungen von Magensäften aus den einzelnen Bestandtheilen, mit denen ich ja schon gearbeitet hatte, derartige Combinationswirkungen durch NaCl zu erproben. Vorher warf sich noch eine Nebenfrage auf, die jedoch zur Sicherung der Resultate erledigt werden musste. Der Magensaft enthält ja nicht nur das eine Salz NaCl, sondern eine Reihe von anderen, deren Zusammenzetzung und Mengenverhältnisse je nach den eingeführten ingestis die reichste Abwechselung zeigen. Es musste nun erst entschieden werden, ob die gefundenen Combinationsgesetze auch bei Gegenwart anderer Salze gelten. Zu diesem Zwecke wurden einige

Versuche unternommen, welche sich von den früheren, entsprechenden nur dadurch unterscheiden, dass in jeder Gährungsröhre sich noch die wasserlöslichen Bestandtheile von 1 g veraschter Hefe befanden. Die berechnete Menge Hefe wurde über freiem Feuer verascht, fein pulverisirt und mit bestimmten Mengen kochenden destillirten Wassers mehrmals ausgezogen.

Nach dem Abfiltriren wurden von der so gewonnenen Flüssigkeit die berechneten, gleichen Quanten als Zusätze zu den Gährmischungen gegeben:

Versuch 15.

Gährmischung von 30 ccm,

a)	1,5 Proc. Z.,	Hefe-Asche	enth.,	0,00	Proc. NaCl ergiebt:	1/10 Röhre
b)	〃 〃 〃	〃 〃	〃	0,80	〃 〃 〃	2/3 〃
c)	〃 〃 〃	〃 〃	〃	3,75	〃 〃 〃	ganze 〃
d)	〃 〃 〃	〃 〃	〃	4,50	〃 〃 〃	〃 〃
e)	〃 〃 〃	〃 〃	〃	6,00	〃 〃 〃	1/3 〃
f)	〃 〃 〃	〃 〃	〃	7,50	〃 〃 〃	wen. Bläsch.
g)	〃 〃 〃	ohne 〃 〃	〃	0,00	〃 〃 〃	wen. Bläsch.
h)	〃 〃 〃	〃 〃 〃	〃	0,80	〃 〃 〃	3/4 Röhre
i)	〃 〃 〃	〃 〃 〃	〃	3,75	〃 〃 〃	2/3 〃
k)	〃 〃 〃	〃 〃 〃	〃	4,50	〃 〃 〃	2/3 〃
l)	〃 〃 〃	〃 〃 〃	〃	6,00	〃 〃 〃	1/2 〃
m)	〃 〃 〃	〃 〃 〃	〃	7,50	〃 〃 〃	1/20 〃

Hefe-Menge pro Röhre = 0,25 g
HCl-Gehalt 〃 〃 = 0,06 Proc.

Hieraus war ersichtlich, dass auch unter den so geänderten Verhältnissen die Grundgesetze ihre Giltigkeit behalten.

Ich konnte nun daran gehen, Magensäfte nach dem Typus der unter verschiedenen normalen und pathologischen Zuständen beobachteten zusammenzustellen, und durfte erwarten, die Bedingungen ihrer Gährfähigkeit im Voraus bestimmen zu können. Ich will die Versuche mit den verschiedenen Typen der Reihe nach aufführen und bemerke, dass nur in einem Theile der Magensäfte sich die Aschensalze der Hefe befanden; dieselben wurden auf die oben beschriebene Art den Gährungsgemischen zugefügt. Im Uebrigen geschah die Zusammenstellung aus freier HCl und der früher beschriebenen, gebundenen, die eben an Pepsin und Pepton gekettet war. Solche Säfte aller nachher beschriebenen Typen besassen gute, verdauende Kraft. Oefter wählte ich die Hefedosen so klein, dass auch die Desinfectionskraft der schwächsten antiseptischen Magensäfte sich gross genug erwies, die Gährung fast völlig hintanzuhalten. Die dazu nöthige Dose stellt sich als 0,1—0,125 g heraus.

Der erste Magensaft, den ich zusammenstellte, war ein hypacider,

von dem Charakter, wie er sich bei sehr vielen Magenkrankheiten, insbesondere bei der Gastritis findet. Ich nahm dazu 0,02 Proc. freie und 0,06 Proc. gebundene HCl und stellte folgenden Versuch an:

Versuch 16.

Magensaft von 30 ccm,

a)	1,5 % Z.,	0,02 % freie,	0,06 % geb. HCl,	0,00 % NaCl erg.:	wenige Bläschen
b)	" " "	" " "	" " "	" 0,50 " " "	1/2 Röhre
c)	" " "	" " "	" " "	" 0,75 " " "	2/3 "
d)	" " "	" " "	" " "	" 1,50 " " "	ganze R.
e)	" " "	" " "	" " "	" 2,25 " " "	" "
f)	" " "	" " "	" " "	" 3,00 " " "	" "
g)	" " "	" " "	" " "	" 3,75 " " "	" "
h)	" " "	" " "	" " "	" 4,50 " " "	2/3 "
i)	" " "	" " "	" " "	" 6,00 " " "	" "
k)	" " "	" " "	" " "	" 7,50 " " "	3/5 "
l)	" " "	" " "	" " "	" 9,00 " " "	wenige Bläschen

In jeder Röhre: Wasserextract von 1 g Hefe-Asche
" " " : 0,1 g Hefe.

Das besagt, dass es möglich ist, in derartigen hypaciden Magensäften die antiseptische Kraft der HCl zu Nichte zu machen durch eine grosse Reihe von NaCl-Dosen, hier aufsteigend bis 7,5 Proc. Es entspricht dies ganz dem Verhalten der früher aufgestellten Curven.

Es gelten hier Curve 2 und 5. In beiden ist die befördernde Zone des NaCl sehr gross, dementsprechend ergiebt sich hier die ausserordentlich hochaufsteigende Dosenreihe des NaCl, welche zur Einleitung starker Gährung trotz dieser so sehr geringen Hefemengen führt.

Der 2. zu prüfende Typus ist der eines normal aciden Magensaftes; ich wählte einen solchen von 0,12 Proc. freier und 0,06 Proc. gebundener HCl.

Hierfür folgende Versuche:

Versuch 17.

Magensaft von 30 ccm,

a)	1,5 % Z.,	0,12 % freie,	0,06 % geb. HCl,	0,00 % NaCl erg.:	1/10 R.
b)	" " "	" " "	" " "	" 0,80 " " "	1/4 "
c)	" " "	" " "	" " "	" 1,50 " " "	1/3 "
d)	" " "	" " "	" " "	" 2,25 " " "	1/2 "
e)	" " "	" " "	" " "	" 3,00 " " "	2/3 "
f)	" " "	" " "	" " "	" 4,50 " " "	1/10 "
g)	" " "	" " "	" " "	" 6,00 " " "	wenige Bläschen

Hefe-Menge pro Röhre = 0,18 g.

Versuch 18.

Magensaft von 30 ccm,

	Z.	freie	geb. HCl	NaCl	erg.
a)	1,5 % Z.,	0,12 % freie,	0,06 % geb. HCl,	0,00 % NaCl	erg.: wenige Bläschen
b)	" " "	" " "	" " "	0,80 "	" " 1/3 Röhre
c)	" " "	" " "	" " "	1,50 "	" " " "
d)	" " "	" " "	" " "	2,25 "	" " 1/2 "
e)	" " "	" " "	" " "	3,00 "	" " 1/4 "
f)	" " "	" " "	" " "	4,50 "	" " } wenige
g)	" " "	" " "	" " "	6,00 "	" " } Bläsch.

In jeder Röhre: Wasserextract von 1 g Hefe-Asche

" " " " 0,125 g Hefe.

Für einen Magensaft von 0,12 Proc. freier und 0,06 Proc. gebundener HCl kommen zur Geltung die Curven 3 und 5. Erstere zeigt eine kleinere Beförderungszone b—i, bis etwa 3,00—4,50 Proc. NaCl-Gehalt; und so zeigt sich in den Versuchen die Möglichkeit, durch derartige Salzzusätze Gährungen einzuleiten bei so kleinen Hefedosen (0,125), dass die Desinfectionskraft des Magensaftes zur fast völligen Aufhebung führt. Oder, wenn grössere Hefemengen (0,25 g) verwendet werden, so dass partielle Vergährung erfolgt, bringen die NaCl-Zusätze bis zur erwähnten Höhe die Verstärkung der Gährung hervor.

Was nun den 3. Typus der Magensäfte, die hyperaciden, anlangt, so unterschied ich dabei 2 Arten, solche, deren Hyperacidität bedingt ist durch ein Uebermaass an freier HCl, und solche, deren Hauptantheil von HCl gebunden ist. (Magensäfte mit Uebermengen sowohl von freier als gebundener Säure kommen wohl praktisch kaum in Betracht.) Ich stellte also Versuche an gleichzeitig mit Magensäften von 0,24 Proc. gebundener und 0,06 Proc. freier HCl, sowie von 0,24 Proc. freier und 0,06 Proc. gebundener Salzsäure.

Versuch 19.

Magensaft von 30 ccm.

	Z.	geb.	freie HCl	NaCl	erg.
a)	1,5 % Z.,	0,24 % geb.,	0,06 % freie HCl,	0,00 % NaCl	erg.: w. Bläsch.
b)	" " "	" " "	" " "	0,80 "	" " ganze Röhre
c)	" " "	" " "	" " "	1,50 "	" " " "
d)	" " "	" " "	" " "	2,25 "	" " " "
e)	" " "	" " "	" " "	3,00 "	" " 3/4 "
f)	" " "	" " "	" " "	4,50 "	" " 1/2 "
g)	" " "	" " "	" " "	6,00 "	" " wen. Bläsch.
h)	" " "	" " "	" " "	7,50 "	" " " "
i)	" " "	" " freie,	" " "	0,00 "	" " wen. Bläsch.
k)	" " "	" " "	" " "	0,30 "	" " " "
l)	" " "	" " "	" " "	0,80 "	" " " "
m)	" " "	" " "	" " "	1,50 "	" " " "

In jeder Röhre: Wasserextract von 1 g Hefen-Asche.

" " " " 0,125 g Hefe.

Versuch 20.

Magensaft von 30 ccm,

a)	1,5 % Z.,	0,24 % geb.,	0,06 % freie HCl,	0,00 % NaCl	erg.: ganze R.
b)	„ „ „	„ „ „	„ „ „ „	0,80 „ „	„ „ „
c)	„ „ „	„ „ „	„ „ „ „	3,00 „ „	„ „ „
d)	„ „ „	„ „ „	„ „ „ „	4,50 „ „	„ „ „
e)	„ „ „	„ „ „	„ „ „ „	6,00 „ „	„ „ „
f)	„ „ „	„ „ „	„ „ „ „	7,50 „ „	„ 1/3 „
g)	„ „ „	„ „ „	„ „ „ „	9,00 „ „	„ w. Bläsch.
h)	„ „ „	„ „ freie,	„ „ geb. „	0,00 „ „	„ ganze R.
i)	„ „ „	„ „ „	„ „ „ „	0,30 „ „	„ 2/3 „
k)	„ „ „	„ „ „	„ „ „ „	0,80 „ „	„ 1/3 „
l)	„ „ „	„ „ „	„ „ „ „	1,50 „ „	„ 1/4 „

In jeder Röhre Wasserextract von 1 g Hefe-Asche
„ „ „ „ Hefe-Menge = 1 g.

Aus diesen Versuchen geht eine grosse Differenz im Verhalten beider Typen der hyperaciden Magensäfte hervor, ganz entsprechend dem verschiedenen Aussehen der hier in Betracht kommenden Curven. Für den Magensaft, dessen Hyperacidität hauptsächlich auf grossen Mengen gebundener Salzsäure beruht, gilt für die Combinationswirkung des NaCl Curve 2 u. 7, welche beide eine ausgedehnte Zone befördernder Wirkung zeigen; und so konnte ich durch eine grosse Reihe von NaCl-Zugaben (steigend bis 6—7,5 Proc.) den Desinfectionswerth dieses Magensaftes aufheben.

Dagegen gilt für den Magensaft, dessen Hyperacidität sich von Uebermengen freier HCl herschreibt, Curve 4 und 5. Curve 4 lässt überhaupt keine befördernde Zone des NaCl erkennen, sollte dieselbe vorhanden sein, so ist sie jedenfalls ausserordentlich klein; hier war ich daher nicht im Stande, die antiseptische Kraft der Säure durch Salzzusatz auszugleichen. Für derartige Fälle, die auch in pathologischen Säften eintreten können und zu gleichzeitiger Gasgährung führen, geben diese Versuche keine Erklärung ab. Man muss sich bis auf Weiteres dann damit begnügen, die Gährung zu Stande gekommen zu denken durch eine Uebermenge von Gährungserregern, welche ja dann fähig sind, die stärksten Antiseptica einfach zu überwinden.

Interessant ist auch hier die Verschiedenheit beim Auslösen antiseptischer Functionen des NaCl. Es ist ja nothwendig, zu diesem Zwecke Dosen aus der hemmenden Zone zur vorhandenen Magensalzsäure zuzugeben. Beim ersten Magensafte fängt diese Zone für beide Curven erst bei hohen Kochsalzprocenten an, und so zeigt Versuch 20, in welchen hohe Hefegaben alle antiseptische Wirkung solcher Magensäfte vernichtet hatten, dass NaCl-Beigaben von etwa 7,5 Proc. nöthig waren, um die Gährung zu hemmen.

Anders der 2. Magensaft mit freier Hyperacidität. Für diesen ist auf

Curve 4 der Beginn der Hemmungswirkung des NaCl sehr nahe am Anfange der Curve liegend, daher üben schon verhältnissmässig geringfügige Kochsalzzusätze (0,5—1,5 Proc.) erhebliche antiseptische Functionen aus.

Mit der Ausmittelung der aufgeführten Thatsachen hielt ich die Aufgabe, welche ich mir gestellt, für gelöst, obschon ich nicht verkannte, dass es wünschenswerth gewesen wäre, zwischen diesen Versuchen mit künstlichem Magensafte und den Verhältnissen des genuinen Saftes ein directes Bindeglied zu finden.

Aber es liegt absolut kein Grund vor, die aufgedeckte Function des Salzes oder der Salze gegenüber der Säure nun für den natürlichen Magensaft nicht gelten lassen zu wollen. Der directe Beweis, dass irgend ein pathologischer Saft trotz seines Salzsäuregehaltes eben durch diese Eigenschaft des Salzgehaltes in Gährung geräth, lässt sich nicht führen, da es natürlich unmöglich ist, einem solchen Safte den Salzgehalt und nur diesen zu entziehen, um dann das Aufhören der vorher bestehenden Gährung durch diese Procedur zu beobachten.

Betrachtungen und Versuche über die Art der Wirkung von NaCl auf die Hefe.

In den voraufgegangenen Experimenten habe ich immer von einem befördernden, resp. hemmenden Einflusse des NaCl auf die Hefe gesprochen, um damit die Thatsache kürzer auszudrücken, dass in Gegenwart des Salzes sich eine lebhaftere, resp. verminderte Gährung entwickelte als ohne dasselbe.

Im Folgenden will ich nun versuchen, die Frage zu klären, auf welche intimeren Wechselwirkungen zwischen Salzmoleküle und Hefezelle diese Beziehungen zurückzuführen sind. Zur Stellung dieser Frage berechtigt unsere durch Pasteur's grundlegende Arbeiten geschaffene Vorstellung über das Wesen der Gährung; der Nachweis nämlich, dass dieselbe gebunden ist an die Lebensthätigkeit und Vermehrung der Hefe. Also muss auch die Vermehrung, resp. Herabsetzung der Gährung durch bestimmte Stoffe beruhen auf ihren Beziehungen zur Lebensthätigkeit des Pilzes. Wenn wir nun von der gährungsbefördernden Thätigkeit des Salzes ausgehen, so heisst das hier, dieser Stoff bewirkt eine erhöhte Lebensthätigkeit und Vermehrung des Hefepilzes. Eine solche kann zu Stande kommen auf zweierlei Weise, entweder durch eine bessere und reichlichere Nahrungszufuhr, durch Schaffung zweckmässigerer Lebensmittel, oder durch energischeren Anstoss zur Auslösung der Lebensprocesse, durch Schaffung richtiger Lebensreize.

Was die erste Möglichkeit anlangt, so sind die meisten Experimente, welche über die Wirksamkeit zwar nicht des NaCl, jedoch

vieler anderer Salze gemacht worden sind, von diesem Gesichtspunkte aus angestellt. Die Untersucher — so z. B. Dubrunfaut in den oben angeführten Versuchen — sind bemüht, zu eruiren, welcher Nahrungsstoffe am meisten die Hefe bedürftig sei, und wählen als Criterium das Maass der Gährungserhöhung unter dem Einflusse solcher Stoffe. Was dagegen die Möglichkeit einer Reizwirkung durch Salz betrifft, so scheint Knapp, der Schüler v. Liebig's, der erste gewesen zu sein, der mit derartigen Begriffen hierbei rechnete.

Er wurde dazu veranlasst, durch die Aehnlichkeit, welche sich kundgiebt im Verhalten des NaCl und KCl gegenüber der Nerven erregung und der Gährung. Für die Nervensubstanz ist KCl ein sehr starker, NaCl ein sehr viel schwächerer Reiz zur Hervorrufung der Muskelzuckung; die Gährung wird desgleichen nach seinen oben mitgetheilten Versuchen viel erheblicher durch KCl begünstigt als durch NaCl. Hohe Dosen der Salze lähmen die Nervensubstanz und sistiren die Gährung.

Da die Wirkung der Salze auf die Nerven nicht anders aufgefasst werden kann denn als Reizwirkung, und die Analogien bei der Gährung so gross zu sein scheinen, seien auch die Wirkungen der beiden Salze — und vor Allem die des KCl — auf die Hefe als Reizwirkungen aufzufassen. Zur Erhöhung der Beweiskraft werden noch folgende Versuche mitgetheilt:

Es wird in derselben Weise etwa wie in den oben mitgetheilten Versuchen Zucker und Hefe mit und ohne Beigabe von KCl und NaCl zusammengebracht, jedoch erst nach längerer Zeit — 72 Stunden — die Zuckerumsetzung bestimmt und dann in beiden Fällen gleich befunden

Man kann hierbei ganz denselben Endeffect erwarten, wenn das KCl als Nahrung der Hefezelle wirkt. Dasselbe ist thatsächlich — wenigstens das K — ein integrirender Bestandtheil der Hefenasche. Es ist klar, dass die schlechter ernährte Hefe ohne K schliesslich nach längerer Zeit dieselbe Leistung — Gährungshöhe — vollbringen kann, als die besser ernährte mit K in kürzerer Zeit. Prüft man nach kürzerer Zeit, so bemerkt man den Unterschied, nach längerer Zeit ist derselbe ausgeglichen.

Ferner wird Hefe mit Salzlösung direct zusammengebracht, später erst Zucker zugefügt, dabei aber keine Erhöhung der Nährthätigkeit beobachtet.

Bei dieser Modification erscheint es auch vom Standpunkte der Reiztheorie als wunderlich, dass ein Ausfall der Wirkung eintritt. Der Reiz besteht fort, man dürfte erwarten, dass der Ausschlag auch erfolge, da die Erhöhung der Gährung, sowie die Gelegenheit dazu durch Zufügen von Zucker gegeben ist.

Man sieht, die reproducirten Versuche sprechen nicht alle unbedingt für die Reiztheorie; man muss die Angelegenheit als noch nicht genügend geklärt ansehen. Späterhin wurde die Frage nach der Möglichkeit überhaupt von Reizwirkungen auf Hefe in ein neues Licht gerückt durch die eingehenden Beobachtungen von Biernacki und Hugo Schulz. Dieselben fanden unabhängig von einander die merkwürdige Thatsache, dass die antiseptischen Mittel in ausserordentlich starken Verdünnungen nicht nur keine hemmenden, sondern vielmehr befördernde Eigenschaften auf die Hefethätigkeit ausübten. Bei der zahlenmässigen Verfolgung dieser Beziehungen, unter genauer Dosirung von Hefe und Antisepticum, stellten sie fest, dass einer bestimmten Menge Hefe eine bestimmte Menge oder vielmehr eine Anzahl steigender Quanten Antisepticum lebensfördernd sei; dieses gegenseitige Zahlenverhältniss bleibt proportional. Höhere Gaben Desinficiens wirken dagegen hemmend.

Bei Verwendung der gewöhnlichen Mengen Hefe sind die lebensfördernden Mengen Desinficiens so gering an absolutem Gewichte, dass die Gährlösungen dann ausserordentlich starke Verdünnungen desselben nur enthält; und so die oben von den beiden Autoren eruirte Ausgangsthatsache des förderlichen Einflusses stark verdünnter, antiseptischer Lösungen sich erklärt. Dagegen ist in den gewöhnlich concentrirten Desinfectionslösungen des Gebrauches das obige Zahlenverhältniss zwischen Antisepticum und Hefe überschritten, woraus sich dann die Hemmungswirkung herschreibt. Schulz, welcher bezüglich einiger Arzneimittel früher entsprechende Erfahrungen über gegensätzliche Wirkung geringer und grosser Dosen gesammelt hatte, hielt sich nun berechtigt, als allgemeines Gesetz auszusprechen, dass geringfügige Reize, auf die lebende Zelle ausgeübt, deren Lebensthätigkeit erhöhen, stärkere Reize dagegen herabsetzen, ein Gesetz, welches den überraschenden Thatsachen eine einheitliche Deutung zu geben im Stande ist.

Als ich mir nun über die innere Mechanik meiner Versuche Rechenschaft zu geben versuchte, kam ich sehr bald zu der Ueberzeugung, dass auch bezüglich der Salzwirkung die Annahme eines Reizeffectes auf die lebendige Hefezelle zur ungezwungenen Deutung führe. Schon die innere Analogie der ersten Versuche (Zusammenbringen von Salz und Hefe in zweckmässiger Weise), mit den Biernacki-Schulzschen Experimenten, das Durchlaufen einer Beförderungszone über einen Indifferenzpunkt in eine Hemmungszone, muss zur Annahme der Schulz'schen Reizhypothese auch für diesen Fall Stimmung machen.

Noch geeigneter sind zu dem Zwecke die Experimente mit gleichzeitiger Verwendung von Säure und Salz. In diesen brachte ich eine

Menge Hefe, welche an sich zur Vollendung der Gährung in der angegebenen Zeit durchaus ausgereicht hätte, unter die Wirkung der schädigenden Säure. Dann konnte für die hypaciden und normal aciden Säuren diese Schädigung durch Salzzusatz ausgeglichen werden. Es wäre sehr geschraubt, anzunehmen, dass die durch den geringfügigen Salzzusatz besser ernährte Hefe auch besser der Einwirkung der Säure zu widerstehen vermöge. Denn ohne den Säurezusatz ist ja die angewandte Hefemenge im Stande, die Gährung zu vollenden, hat zu diesem Zwecke genug Nahrungsstoffe in sich selber. Es ist viel einfacher, sich zu denken, dass die Hefe durch das Salz stimulirt werde, diese Schädigung durch Vermehrung zu überwinden; zur Vermehrung sind aber ausreichend Nährstoffe in ihr selber vorhanden.

Noch viel grössere Schwierigkeiten hätte die Gegentheorie bei dem Verhalten der hyperaciden Lösungen. Nähme man an, hier sei die Schädigung so gross, dass auch die Besserernährung mittelst Salz nicht genüge, um sie zu überwinden, so ist doch unerklärlich, warum hier die unbeträchtlichen Salzbeigaben noch die Schädigung der Salzsäure erhöhen, selber antiseptisch wirken. Zur Zellschädigung durch Wasserentziehung oder ähnliche Vorgänge physikalischer Natur genügen die geringen Mengen des Salzes nicht, wenigstens für sich allein nicht. Dass irgend welche derartige Wirkungen durch die Combination mit der Säure einträten, ist nicht bewiesen, würde aber dann schon in den Rahmen der Reiztheorie fallen. Man kommt für diesen Fall nicht gut um die Annahme der letzteren herum, und es kann nicht vortheilhaft erscheinen, für die beiden ersten Fälle der Salzsäuretypen die Ernährungshypothese, für den 3. Fall die Reiztheorie verwenden zu wollen. Es kommt zu diesen Erwägungen — und nicht an letzter Stelle — die Thatsache, dass das NaCl für die Hefenernährung eine absolut untergeordnete Stelle besitzt.

Von allen gebräuchlicheren Salzen, mit denen experimentirt wurde, nimmt dasselbe vielleicht den letzten Rang hierbei ein; es enthält die Hefe 7 Proc. Asche, von der wieder nur circa 4 Proc. auf Cl und Na kommen, also in 1 g Hefe ein Gehalt von 0,0028 g NaCl.

Es fällt in das Gebiet des Unwahrscheinlichen, nicht mehr plausibel Klingenden, dass derartig hohe Beförderungswirkungen auf das Wachsthum der Hefe durch Zufuhr von so geringwerthigem Nährmaterial inaugurirt werden sollten. Wir fühlen uns viel eher in unseren biologischen Vorstellungen befriedigt, wenn wir dies auf den Effect von Lebensreizen schieben, welche die lebende Zelle treffen.

Der Erklärung durch eine Ernährungswirkung des NaCl widerstehen am meisten jedoch die Versuche, in denen die Beförderungs-

wirkung zum Ausdrucke kommt bei Gegenwart anderer Salze, zumal in denen mit hyperaciden, gebundenen Salzsäuren unter Beigabe der löslichen Salze von 1 g Hefenasche. In solchen Magensäften ist 0,125 g Hefe durch die Einwirkung der vorhandenen gebundenen und freien Säure so geschädigt, dass sie sich nicht vermehrt, also keine Gährung erregt. In der Flüssigkeit sind aber ausreichend Nährstoffe vorhanden, Kohlenhydrate im Zucker, Pepton als Stickstoffträger und auch die nöthige Menge Salze aus der Hefenasche selber; letztere sind ganz besonders ausreichend, denn die Hefe vermehrt sich in den günstigsten Fällen während des Ablaufes der Gährung etwa auf das 2—12 fache ihres Gewichtes. Da hier in der Flüssigkeit die löslichen Salze von etwa der 8 fachen Menge Hefe, auch die nöthige Menge NaCl darunter, geboten sind, so ist nicht einzusehen, wieso Zuthat von NaCl, des wenigst nährenden Salzes, auf einmal den Nährwerth der Flüssigkeit so in die Höhe schrauben soll. Viel verständlicher wird auch hier die Sache, wenn man daran denkt, dass die Concentrationserhöhung des NaCl als Reiz auf die Zelle zur Lebensthätigkeit und Vermehrung zu bewirken berufen ist, und auf diese Weise zur Einleitung der Gährung.

Welche ausserordentlichen Ausschläge solche Reize vermittelst anscheinend indifferenter Stoffe, wie Kochsalz, auszulösen vermögen, zeigt eclatant die Betrachtung der Versuche, in denen die Combinationswirkung mit der schädigenden Salzsäure eruirt wurde. Ich versuchte, die Intensität derartiger Wirkungen noch auf andere Weise weiter zu verfolgen, die auch schon in den Versuchen angedeutet ist. Bei denen, in welchen nur Hefe und NaCl gegen einander agirten, hatte ich, um die begünstigenden Wirkungen des NaCl in möglichster Prägnanz zum Ausdrucke zu bringen, die Hefenmengen klein genommen, nicht ausreichend, erhebliche Gährung zu etabliren. Ich drückte nun die Hefedosen immer mehr herab, bis sie nicht mehr im Stande waren, sich überhaupt mehr als minimal in der Zuckerlösung zu entwickeln, so dass als Ausdruck der geringfügigsten Gährung nur das Auftreten einiger Gasbläschen bemerkt wurde; und dies bei erheblicher Verlängerung der Gährungszeit auf Tage und Wochen hinaus. Nun wäre die gebräuchliche Methode, dennoch eine Vermehrung dieser sehr kleinen Hefemengen und damit Gährung zu erzielen, derart gewesen, dass die Pasteur'schen Nährstoffe, Stickstoffträger und die nöthigen Salze aus der Asche der Hefe hinzugethan worden wären. Dann haben nach den grundlegenden Experimenten Pasteur's die geringen Mengen von Hefezellen ein ausreichendes Nährmaterial, welches der Zucker allein eben nicht bietet, um sich vermehren zu können. Ich versuchte nun, belehrt durch meine früheren Erfahrungen

über den hohen Effect von Reizen, inwieweit solche im Stande wären, die besprochenen, geringen Hefemengen auch ohne Verbesserung der Nahrung in einfachen Zuckerlösungen zur Vermehrung anzuregen, und stellte zu dem Zwecke folgende Versuche an:

Versuch 21.

Gährmischung von 30 ccm,

a)	1,5 Proc. Zucker,	0,00 Proc. NaCl	. . . . .	ergiebt:	wenige Bläschen	
b)	„ „ „	1,50 „ „		„	$^1/_2$ Röhre	
c)	„ „ „	3,00 „ „		„	$^2/_3$ „	
d)	„ „ „	4,50 „ „		„	$^2/_3$ „	
e)	„ „ „	Pasteur'sche Nährstoffe 0,3 g weins. Ammoniak + Asche von 1 g Hefe		„	ganze Röhre	

Hefe-Menge pro Röhre = 0,01 g. Dauer des Versuches: 4 Tage.

Versuch 22.

Gährmischung von 30 ccm,

a)	1,50 Proc. Zucker,	0,00 Proc. NaCl	ergiebt:	wenige Bläschen
b)	„ „ „	0,00 „ „	„	„ „
c)	„ „ „	1,50 „ „	„	$^1/_4$ Röhre
d)	„ „ „	3,00 „ „	„	$^1/_3$ „

Hefe-Menge pro Röhre = 0,005 g. Dauer des Versuches: 4 Wochen.

Man wird auch hier kaum daran denken, es könnte das NaCl die Nährkraft der Zuckerlösung so ausserordentlich erhöhen, dass die vorher zur Ernährung der Hefezellen ungenügende Flüssigkeit nun durch den NaCl-Zusatz auf einmal dazu geeignet würde.

Nähme man an, die Hefe vermehrte sich während der Gährung um das Zehnfache ihres Gewichtes, was für diese Versuche sicherlich zu hoch gegriffen ist, so würden aus 0,01 etwa 0,1 g. Diese enthalten nur 0,00028 g NaCl. Es liegt nicht nahe, zu glauben, dies geringfügige Nährmaterial beeinflusse das Zellenleben so günstig, dass die oben ersichtlichen, respectablen Leistungen resultiren. Zudem dürfte doch dann, wenn nur die Nährwirkung in Betracht käme, auch schon eine niedrige Concentration des NaCl in der Flüssigkeit ausreichen, um den geringfügigen Beitrag zur Nahrung zu liefern; und doch gewinnt in den Versuchen die Gährung durch Concentration des NaCl-Gehaltes erheblich, bei 1,5 Proc. noch schwache, bei 3,00 Proc. schon sehr starke Intensität desselben. Dabei verdient ja allerdings in Berücksichtigung gezogen zu werden, dass eine mechanische Annäherung des eventuellen Nährstoffes in der Flüssigkeit an die lebenden Zellen durch die Concentrationserhöhung ebenfalls bedingt wird und so die Zellen mehr und leichter Gelegenheit haben, ihr Nahrungsbedürfniss zu befriedigen. Doch wird man diesem Einwande kaum grösseres Gewicht beilegen in Ansehung der minimalen Zahl, welche das Nah-

rungsbedürfniss an NaCl darstellt, 0,00028 g und der schon so hohen Zahl, 1,5 Proc., welche die Nahrungsgelegenheit bezeichnet, wenn diese kurzen Ausdrücke gestattet sind.

Wir werden auch hier zu der Idee gedrängt, dass der durch NaCl gesetzte Reiz aus der Zelle gewissermaassen die grösste Arbeitsmöglichkeit heraushole; und es liegt durchaus im Kreise unserer biologischen Vorstellungen, die Lebensarbeit sich nicht allein abhängig zu denken von der ausreichenden Beschaffenheit der Nahrung, sondern auch von der Anregung und Anreizung zur Lebensthätigkeit.

Halten wir aber an solchen Ideen fest, dann sind wir auch versucht, ihren Geltungsbereich weiter zu verfolgen. Ich hatte mich in Versuchen dieser Arbeit auf die Untersuchung der ausgesprochenen Beziehungen zwischen NaCl und Hefezelle beschränkt. Gelegentlich nur sah ich, dass anderen Salzen ähnliche Eigenschaften zukommen. Es wird ein berechtigtes Untersuchungsthema darstellen, zu erproben, inwieweit auch bei anderen Mikroorganismen als Typen einfachen Zellenlebens und anderen Salzen solche Kräfte zum Ausdrucke kommen. Andeutungen für die Möglichkeit dieser Vorstellungen finden sich genug, wenn wir die durch frühere Versuche eruirten Lebensbedingungen niederer Pilze durchmustern. So weist Nägeli besonders darauf hin, dass die Concentrationen der Nährsalze in den Culturflüssigkeiten verhältnissmässig sehr hoch sein müssen, um ausgiebiges Wachsthum zu erzielen. Von der F. Cohn'schen Nährlösung für Spaltpilze ist nachgewiesen, dass durch die sich bildenden Pilze im Gewichte von 0,1 g mit 0,007 Proc. Asche nur $^1/_{70}$ der vorhandenen Asche assimilirt wird. Dennoch ist zum ausgiebigen Wachsthume eine derartig hohe Concentration der Salze nöthig. Nur wird ja wegen des hier in Frage kommenden wirklichen Nährwerthes der gebrauchten Salze, z. B. KH_2PO_4, $Ca_3P_2O_8$, $MgSO_4$ u. s. w., die Beurtheilung gleichzeitiger, ihnen inne wohnender Reizwirkungen viel schwerer sein, als bei dem Kochsalze. Dennoch ergiebt die Nothwendigkeit verhältnissmässig hoher Concentrationen, welche ja wohl fast sicher mit Reizwirkungen verbunden sind, einen deutlichen Hinweis nach dieser Richtung hin.

Die systematische Durchführung aber solcher Versuche von dem hier präcisirten, biologischen Standpunkte aus wird erkennen lassen, was wir von dem Princip der Reizwirkung für die tiefere Einsicht in die Lebensbedingungen der Mikroorganismen erhoffen dürfen.

Herrn Prof. Ewald, meinem hochverehrten, früheren Chef, sage ich auch an dieser Stelle meinen herzlichsten Dank für das freundliche Interesse, welches er an dieser Arbeit nahm.

II.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Leipzig.

Beiträge zur Kenntniss der Filixsäuregruppe.

Von

R. Boehm.

Im Nachstehenden soll Einiges zur Vervollständigung unserer Kenntnisse über die Bestandtheile des officinellen Farnkrautextractes mitgetheilt werden. Von solchen ist ausser dem schon lange bekannten Filicin (Filixsäure der Autoren) in neuerer Zeit nur noch das in kleinen Mengen im Extracte enthaltene und von Ehrenberg[1]) untersuchte ätherische Oel von Kobert[2]) mit den Wirkungen des Präparates in Zusammenhang gebracht worden.

Die bei der Untersuchung des Pannarhizoms[3]) gemachten Erfahrungen liessen mich vermuthen, dass, ganz abgesehen vom ätherischen Oele die Filixsäure nicht der einzige wirksame Stoff des Filixextractes sein dürfte. Ich habe daher schon vor längerer Zeit begonnen, das officinelle Extract genauer chemisch zu untersuchen. Gleich bei den ersten Versuchen war es mir gelungen, nach der bei der Bearbeitung des ätherischen Pannaextractes befolgten Methode kleine Mengen eines kristallinischen Körpers zu isoliren, der keine Filixsäure war und diese an Wirksamkeit erheblich übertraf. Die Gewinnung grösserer Mengen dieses Stoffes stiess aber auf grosse Schwierigkeiten und gelang erst nach einer neuen Methode, die mich noch auf mehrere andere, bisher übersehene kristallinische Körper führte und ausserdem auch für die Untersuchung anderer verwandten Drogen gut verwendbar ist. Dieses Verfahren soll zunächst beschrieben werden.

Das käufliche ätherische Extract Ph. Germ. wird so lange mit trockener gebrannter Magnesia durchgearbeitet, bis es nicht mehr an den Wänden des Gefässes klebt und in ein feines trockenes, grau-

1) Archiv der Pharmacie 1893. S. 345.
2) Pharmac. Post. 1892. S. 1325.
3) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXV. S. 1. 1894.

grünes Pulver verwandelt ist. Es sind dazu auf 1 Theil Extract 2 Theile Magnesia usta erforderlich.

Das Pulver trägt man in viel Wasser ein, worin es sich nach gründlichem Umrühren allmählich gut zu Boden setzt, während die überstehende Flüssigkeit klar wird und gelbbraune Farbe annimmt. Die durch Absitzen geklärte Lösung giesst man durch Faltenfilter und wiederholt die Wasserextraction des Pulvers so oft, bis sich das Wasser nicht mehr färbt. Die Filtrate werden jedesmal sofort mit verdünnter Schwefelsäure in geringem Ueberschusse versetzt, die dabei entstehenden voluminösen hellrosarothen oder auch ganz farblosen Niederschläge auf Filtern gesammelt, durch Auswaschen von Schwefelsäure und Magnesiumsulfat völlig befreit und auf Thontellern und zuletzt über Schwefelsäure im Vacuum getrocknet.

So erhält man in der Ausbeute von 10—15 Proc. des Extractes ein farbloses oder schwachröthliches, lockeres Pulver, das ich Rohfilicin nenne.

Versuche in kleinerem Maassstabe hatten gelehrt, dass auf diese Weise ohne Beeinträchtigung der Wirkung die specifischen Bestandtheile des Extractes so gut wie quantitativ von den grossen Mengen fetten Oels und Chlorophyll abgetrennt werden können, die mit dem stets noch vorhandenen Aetheralkohol 85—90 Proc. des officinellen Extractes ausmachen. Das mit Wasser erschöpfte Pulver lässt sich gut trocknen und eventuell zur Isolirung der fettartigen Bestandtheile verwenden, worauf indessen hier nicht näher eingegangen werden soll.

Das Rohfilicin bildet das Ausgangsmaterial für die Darstellung der kristallinischen Stoffe.

Man übergiesst es, nachdem es über Schwefelsäure ganz trocken geworden ist, mit gerade so viel wasserfreiem Aether, als zur Lösung erforderlich ist. Lässt man diese concentrirte Lösung in lose verschlossenem Gefässe an einem kühlen Orte stehen, so findet man sie nach einigen Stunden zu einem Kristallbrei erstarrt. Zur Isolirung werden die Kristalle auf einem Hartfilter durch die Saugpumpe von der Mutterlauge getrennt, die gewöhnlich noch weitere Kristallisationen liefert, wenn man sie einige Zeit stehen lässt.

Die Kristalle lässt man an der Luft trocknen und trägt sie dann in wenig absoluten Alkohol ein, der in der Kälte nur wenig davon auflöst, aber den grössten Theil der färbenden Beimengungen aufnimmt. Die so gewaschenen Kristalle sammelt man abermals auf dem Saugfilter, lässt sie wiederum ganz trocken werden und kristallisirt schliesslich aus kochendem absoluten Alkohol um. Das hierzu benutzte Alkoholquantum ist so abzumessen, dass zunächst nur all-

mählich so viel zugesetzt wird, bis sich unter Sieden fast alles gelöst hat. Dann wird das Volumen der Lösung noch verdoppelt. Nur so kann einerseits das Verbleiben grösserer Mengen des Stoffes in den Mutterlaugen, andererseits das lästige Auskristallisiren der Lösung auf dem Filter vermieden werden.

Aus den alkoholischen Mutterlaugen lassen sich nach theilweisem Abtreiben des Alkohols noch wiederholt reichliche Kristallmengen erhalten.

Etwa vorhandene Filixsäure, der ich übrigens bis jetzt nur einmal in grösseren Mengen begegnet bin, bleibt bei der ersten Behandlung der Kristalle mit kochendem Alkohol ungelöst. Man kann sie ohne jede Schwierigkeit abtrennen und durch Umkristallisiren aus heissem Essigäther chemisch rein erhalten.

Der in grossen Mengen erhaltene Körper ist nun aber keine Filixsäure, sondern eine bisher übersehene Substanz, über deren Eigenschaften, Zusammensetzung und Wirkung zunächst Näheres angegeben werden soll.

1. Aspidin.

Das Aspidin — so nenne ich den neuen Körper — wird durch höchstens 3maliges Umkristallisiren aus kochendem Alkohol rein erhalten. Die Ausbeute beläuft sich auf 2—3 Proc. des Extractes, und ich habe es sowohl in ganz frischem als auch in einem Extracte gefunden, das 2 Jahre im Institute aufbewahrt worden war. Es scheidet sich aus der heissen alkoholischen Lösung beim Erkalten in lichtgelben dünnen schiefabgeschnittenen, oft zu Kugeln vereinigten Prismen ab, ist leicht löslich in kochendem Aethyl- und Methylalkohol, noch leichter schon in der Kälte in Benzol, ziemlich reichlich auch in Aether, Essigäther und leicht siedendem Petroleumäther, unlöslich hingegen, auch beim Kochen, in Wasser. Kali-, Natronlauge und Aetzammoniak lösen es mit hellgelber Farbe leicht und rasch, Sodalösung langsam und ohne Kohlensäureentwicklung. Die alkalischen Lösungen färben sich beim Schütteln mit Luft oder nach längerem Stehenlassen nicht merklich dunkler.

Aspidin schmilzt scharf bei 124,5° C. zu einer hellgelben Flüssigkeit, ohne beim Erkalten wieder kristallinisch zu erstarren.

Die alkoholische Lösung röthet blaues Lackmuspapier schwach, aber deutlich und wird durch einen Tropfen Eisenchlorid tiefroth gefärbt.

Die Lösungen in Kali- oder Natronlauge nehmen beim Kochen eine hellrothe Farbe an, die beim Abkühlen sich wieder verliert.

Eine Permanganatlösung wird durch alkalische Aspidinlösung bald unter Abscheidung von Braunstein entfärbt.

Alkoholische Bleiacetatlösung erzeugt in alkoholischer Aspidinlösung keinen Niederschlag, ebensowenig Kupferacetat.

Ammoniakalische Silberlösung wird beim Erwärmen, Fehling-sche Lösung nur nach längerem Kochen schwach reducirt.

In concentrirter Schwefelsäure löst sich Aspidin in der Kälte mit hellgelber Farbe. Beim Erhitzen wird die Lösung feuerroth und entwickelt den Geruch nach Isobuttersäure.

Analysen.

Aspidin, über H_2SO_4 bis zur Gewichtsconstanz getrocknet, verliert bei 100° C. nicht mehr an Gewicht.

1. (Verbrennung mit Kupferoxyd im Schiffchen.)
   0,1968 = 0,4170 CO_2 = 0,1285 C = 65,27 Proc.
   = 0,1355 H_2O = 0,0150 H = 7,63 =
2. 0,2147 = 0,5135 CO_2 = 0,1401 C = 65,18 =
   = 0,1382 H_2O = 0,0215 H = 7,20 =
3. (Verbrennung mit Bleichromat.)
   0,2532 = 0,6110 CO_2 = 0,1666 C = 65,80 =
   = 0,1546 H_2O = 0,0172 H = 6,78 =
4. 0,2583 = 0,6192 CO_2 = 0,1689 C = 65,38 =
   = 0,1757 H_2O = 0,0195 H = 7,55 =

Bestimmung des Moleculargewichts nach der Gefriermethode.

Lösungsmittel Benzol, Constante = 50.

Benzol in g	Substanz in 100,0 g Benzol	Beobachtete Erniedrigung in Graden	Moleculargewicht
I. 20,84	1,207	0,149	400
II. =	2,249	0,267	421
III. =	3,355	0,404	415
IV. =	4,329	0,522	414,5
V. =	5,406	0,633	413
		Mittel	**413**

Analysen und Bestimmung der Moleculargrösse stützen die Formel:



$C_{23}H_{32}O_7$.

Berechnet	Gefunden im Mittel
Moleculargewicht 420.	413.
C 65,71	65,4
7,6	7,3

Aspidin enthält 1 Methoxylgruppe.

Die Bestimmung nach Zeisel ergab:

1. 0,4595 = 0,2748 AgJ = 0,0363 = 7,89 Proc. OCH_3
2. 0,3110 = 0,1638 AgJ = 0,02163 = 6,99 " "

Berechnet f. $C_{22}H_{29}O_6 . OCH_3$: 7,4 " "
Gefunden im Mittel . . . . . : 7,4 " "

Wirkung des Aspidins. Zu den Thierversuchen dienten wässrige Lösungen (1 : 100), mit Hilfe von etwas Natriumcarbonat hergestellt, die ihre Wirksamkeit mehrere Tage lang unverändert behalten.

Aspidin tödtet in Dosen von 1 mg an Exculenten und Temporarien, bei welchen beiden Thierspecies eine besondere Verschiedenheit der Empfänglichkeit nicht wahrzunehmen ist. Bei grösseren Thieren sind 2 mg erforderlich, durch 3 mg werden auch die grössten Exculenten mit Sicherheit getödtet.

Die Wirkung entwickelt sich 20—50 Minuten nach der Injection des Giftes in den Lymphsack. Als erste Symptome bemerkt man Unregelmässigkeiten in der Athmung und wiederholtes Aufsperren des Maules, bisweilen mit Andeutungen von Brechbewegungen. Sodann nimmt die Motilität rasch ab. Willkürliche- und Athembewegungen sind nach 27—120 Minuten aufgehoben und in charakteristischer Weise die Lider geschlossen und die Bulbi eingezogen. In diesem Zustande scheinbarer Paralyse verharren die Thiere kürzere oder längere Zeit, bis 35—140 Minuten nach der Vergiftung sich ein Krampfstadium entwickelt. Dasselbe beginnt mit fibrillären Muskelzuckungen, die sich von den Kopf- und Bauchmuskeln rasch über den ganzen Körper ausbreiten, und unter denen die unteren Extremitäten allmählich in die für Frösche charakteristische Krampfstellung mit Spreizung der Schwimmhäute übergehen. Schliesslich erfolgen entweder nur einige wenige tetanische Streckungen der Extremitäten oder ein typischer Tetanusanfall, der eine halbe Minute andauern kann und noch für kurze Zeit eine Steigerung der Reflexerregbarkeit zurücklässt. Gleich nach dem Aufhören der Krampfsymptome sind alle Zeichen des Lebens verschwunden.

Es verdient bemerkt zu werden, dass das Krampfstadium bei den einzelnen Thieren in sehr verschiedener Intensität sich ausbildet. Nach Anwendung grösserer Dosen ist es oft auf einen Anfall rasch vorübergehenden allgemeinen fibrillären Wogens der Muskeln beschränkt und kann in solchen Fällen natürlich leicht übersehen werden. Auch habe ich bei Temporarien niemals so exquisite tetanische Krämpfe gesehen wie bei Exculenten.

Das Herz findet man eine Stunde nach der Vergiftung entweder

schon in voller Diastole stillstehend oder nur noch unregelmässig oberflächlich sich contrahirend. Zur Veranschaulichung des Verlaufes der Wirkung folgen einige Protokolle.

1. Sehr grosse Esculenta, erhält 5 mg Aspidin.

Nach 27 Minuten: Bewegungen und Athmung sistirt. Bulbi eingezogen.

Nach 35 Minuten: Fibrilläre Zuckungen, Krampfstellung der Beine; dann allgemeine Krämpfe mit tetanischer Streckung der Extremitäten. Nach dem Nachlasse der Krämpfe noch etwas gesteigerte Reflexerregbarkeit.

Nach 40 Minuten: Thier wie todt. Herz stark ausgedehnt, macht noch schwache peristaltische Bewegungen. Nerven und Muskeln erregbar.

2. Sehr grosse Esculenta, erhält 5 mg Aspidin.

Nach 40 Minuten: Bewegungen sistirt.

Nach 50 Minuten: Fibrilläre Zuckungen am Kopfe und Rücken beginnend, auf alle Muskeln sich verbreitend. Krampfstellung. Starke Spreizung der Schwimmhäute.

Nach 51 Minuten: Exquisiter, allgemeiner Streckkrampf mit anhaltender Steifigkeit der unteren Extremitäten genau wie bei Strychninvergiftung. Beim Nachlasse noch kurze tetanische Stösse; dann complete Paralyse. Nerven und Muskeln erregbar.

3. Mittelgrosse Esculenta erhält 3 mg Aspidin.

Nach 30 Minuten: Bewegungslos; Augen eingezogen. Erst nach 1 Stunde 27 Minuten schwacher, rudimentärer Krampfanfall. Dann Paralyse.

4. Grosse Esculenta erhält 5 mg Aspidin.

Nach 1 Stunde 10 Minuten: Maulaufsperren.

Nach 1 Stunde 20 Minuten: Bewegungen sistirt.

Nach 1 Stunde 45 Minuten: 2 Krampfanfälle, von kurzer Dauer, der zweite etwas stärker; dann Paralyse.

5. Temporaria erhält 5 mg Aspidin.

Nach 20 Minuten: Maulaufsperren, seltene Athmung, schwerfällige Bewegungen.

Nach 25 Minuten: Bewegungslos, ohne Athmung, Bulbi eingezogen.

Nach 27 Minuten: Krampfstellung; dann starke allgemeine, fibrilläre Zuckungen; keine eigentlichen Krämpfe. Oberextremitäten in tetanischer Streckung.

Nach 40 Minuten: Paralyse. Herz in Diastole. Nerven und Muskeln nur wenig erregbar.

Das oben entworfene Vergiftungsbild zeigt grosse Aehnlichkeit mit den Erscheinungen, welche Poulsson[1]) als Wirkungen der Polystichumsäuren bei Fröschen beschrieben hat.

Die Symptome deuten zunächst auf eine starke Beeinflussung des centralen Nervensystems durch das Aspidin. Der periphere Bewegungs-

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXV. S. 97. 1895.

apparat — motorische Nerven und Muskeln — ist zwar, wenn man die Prüfung gleich nach dem Nachlasse der Zuckungen und dem Eintritte der allgemeinen Paralyse vornimmt, gewöhnlich noch reactionsfähig. Die genauere Untersuchung ergiebt aber, dass die Muskelerregbarkeit schon kurze Zeit später vermindert, resp. total aufgehoben ist.

Von einer grossen Esculenta, welche um 3 Uhr 5 mg Aspidin erhalten hatte, wurde um 4 Uhr (totale Paralyse) ein Nervmuskelpräparat (Gastrocneminus) angefertigt und mit dem Myographion verbunden. Bei rhythmischer Reizung (alle 2 Secunden 1 Schliessungsschlag 100 mm Rollenabstand) vom Nerven aus war der Muskel nach 300 Zuckungen total ermüdet; 10 Minuten später reagirte er nur noch sehr schwach auf directe tetanisirende Reize.

Eine andere Esculenta war ebenfalls um 3 Uhr mit 3 mg Aspidin vergiftet worden. Das um 5 Uhr angefertigte und mit dem Myographion verbundene Nervmuskelpräparat war gegen jede Art und Stärke der Reizung total unempfindlich. Es wird also ausser dem Centralnervensysteme auch die Substanz der quergestreiften Muskeln (ähnlich wie bei Kosotoxin) von Aspidin in hohem Grade geschädigt.

Kaninchen werden bei subcutaner Injection auch durch ziemlich grosse Dosen Aspidin nicht afficirt. Die Folgen der intravenösen Application des Giftes sind aus folgenden Versuchsnotizen ersichtlich.

Kaninchen von 2,15 Kilo. Es werden 0,05 g Aspidin langsam in eine Schenkelvene injicirt. Schon während der Injection sehr vertiefte Athmung und einige Krampfstösse. Die Athmung wird dann rasch schwächer und oberflächlicher. Das nach Beendigung der Injection rasch entfesselte Thier liegt auf der Seite, sucht sich bei schon insufficienter Athmung, aber ganz kräftiger Herzaction vergeblich aufzurichten und stirbt dann unter allmählichem Erlöschen der Athmung und einigen krampfhaften Bewegungen 5 Minuten nach der Injection.

Die Dosis von 0,025 g pro Kilo ist also für Kaninchen bei intravenöser Injection tödtlich, und die Ursache des Todes höchst wahrscheinlich Lähmung des Respirationscentrums.

Hunden habe ich mehrmals 0,1 g Aspidin in Pillenform per os beigebracht. Sie blieben, abgesehen von einmaligem Erbrechen, das nach 1—3 Stunden regelmässig erfolgte, munter.

Ob sich Aspidin als Anthelminthicum beim Menschen für die Praxis eignet, muss ich unentschieden lassen. Ich selbst habe keine Gelegenheit, in dieser Richtung Versuche anzustellen. Herr Dr. med. Karstens in Leipzig, welchem ich Aspidin, in Ricinusöl gelöst, zur Anwendung bei Bandwurmkranken übergeben hatte, beobachtete bisher in

einem Falle nach einer Dosis von 0,1 g Aspidin den Abgang von 24 Proglottiden, während der ganze Parasit mit Kopf erst am darauffolgenden Tage durch die übliche Dosis von Extractum Filicis abgetrieben wurde.

Ich kehre nunmehr zur Beschreibung der weiteren Verarbeitung des Rohfilicins zurück. Die von den letzten Aspidinkristallisationen getrennten weingeistigen Mutterlaugen werden vereinigt, der Alkohol durch Destillation so weit entfernt, dass der Kolbeninhalt gerade noch dünnflüssig bleibt, und dieser dann mehrere Wochen bei gewöhnlicher Temperatur stehen gelassen. Während dieser Zeit scheidet sich allmählich von neuem ein Bodensatz von Kristallen ab. Man giesst die Flüssigkeit davon ab, sammelt die Kristalle auf dem Saugfilter, lässt sie an der Luft trocknen und reinigt sie durch Umkristallisiren, zuerst aus heissem Aceton, zuletzt aus heissem Alkohol. Da sich der fragliche Körper nicht quantitativ abscheidet, so begegnet man kleineren Antheilen davon auch noch bei der späteren Aufarbeitung seiner Mutterlauge.

2. *Albaspidin.*

Der durch Umkristallisiren aus heissem Alkohol bis zur Constanz des Schmelzpunktes gereinigte Körper soll Albaspidin genannt werden; er kristallisirt in völlig farblosen, feinen Nadeln, welche bei 148—149° C. schmelzen und gegen 125° C. wieder kristallinisch erstarren; bei vorsichtigem Erhitzen auf dem Uhrglase sublimirt er wenig über seinem Schmelzpunkte in feinen Nadeln, ist ziemlich leicht löslich in Aether und Benzol, schwierig und nur in der Wärme in Alkohol, Aceton, Petroläther und Eisessig. Methylalkohol nimmt auch beim Kochen nur wenig auf. In Aetzalkalien ist Aspidin leicht, in deren Carbonaten kaum löslich; die Lösungen in Kali und Natronlauge werden beim Kochen nur weingelb; die alkoholische Lösung röthet blaues Lackmuspapier nur wenig und wird durch Ferrichlorid dunkelroth gefärbt. Ammoniakalische Silberlösung wird auch beim Erhitzen nur wenig reducirt. Gegen concentrirte Schwefelsäure verhält sich Albaspidin geradeso wie Aspidin.

Elementaranalysen.

1.	0,2115	geben	0,5025 CO_2 = 0,1370 =	64,79	Proc.	C
			0,1390 H_2O = 0,0154 =	7,25	=	H
2.	0,2053	=	0,4889 CO_2 = 0,1333 =	64,94	=	C
			0,1342 H_2O = 0,0149 =	7,26	=	H
3.	0,2175	=	0,5174 CO_2 = 0,1411 =	64,87	=	C
			0,1413 H_2O = 0,0156 =	7,17	=	H

Bestimmung des Moleculargewichtes nach der Gefriermethode.

Lösungsmittel Benzol. Constante = 50.

Benzol in g	Substanz in 100 g Benzol	Beobachtete Erniedrigung in Graden	Moleculargewicht
I. 22,739	1,2141	0,150	404
II. "	2,5810	0,333	387
III. "	3,8582	0,513	376
		Mittel	382

Analysen und Bestimmung des Moleculargewichtes führen zu der Formel $C_{22}H_{28}O_7$.

	Berechnet	Gefunden im Mittel
Moleculargewicht	404	382
C	65,34	64,87
H	6,93	7,22

Methoxylgruppen sind nach der Zeisel'schen Methode im Albaspidin nicht nachzuweisen.

Pharmakologische Wirkung: Albaspidin ist wirksam; 4—5 mg führen bei Temporarien und Esculenten langsam zu allgemeiner Lähmung ohne Andeutung von Krampferscheinungen und Herzstillstand. Die Wirkung gleicht in allen Einzelheiten derjenigen der Filixsäure.

Die Ausbeute an Albaspidin war in allen Versuchen übereinstimmend sehr gering und beziffert sich auf ca. 0,3 Proc.

Die Mutterlauge des Albaspidins wird nunmehr völlig von Alkohol — zuletzt durch Erwärmen in offener Schale auf dem Wasserbade — befreit. Die verbleibende, roth gefärbte, harzartige und äusserst klebrige Masse löst man in Aether oder noch besser in leichtsiedendem Petroläther. Die Lösung, die dünnflüssig sein muss, wird so lange wiederholt mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung ausgeschüttelt, bis sich letztere nur noch schwach röthlichgelb färbt. Die vereinigten wässrigen Flüssigkeiten schüttelt man ohne Verzug bis zur Erschöpfung wieder mit Aether aus. Dadurch werden die noch vorhandenen Stoffe in 3 Antheile zerlegt:

1. In Aether oder Petroläther verbliebener, nicht in die Bicarbonatlösung übergegangener Antheil.
2. Aus der Bicarbonatlösung wieder in Aether übergeführte Stoffe.

3. Vom Aether nicht aufgenommene, in der Bicarbonatlösung verbliebene Stoffe.

Von diesen 3 Portionen giebt die zweite die reichlichste Ausbeute an kristallinischer Substanz und soll hier zuerst erledigt werden.

Der nach dem Abdestilliren des Aethers erhaltene Rückstand wird mit Wasser verrührt. Die dabei entstehende hellrosarothe undurchsichtige aber homogene Emulsion klärt sich unter Abscheidung eines pulvrigen hellrothen Niederschlages, wenn man sie mit einer 10 proc. Chlorcalciumlösung versetzt (aussalzt). Der Niederschlag lässt sich gut und rasch von einem rothgelb gefärbten wasserklaren Filtrate abfiltriren und wird so lange mit Wasser ausgewaschen (eventuell durch Abnehmen vom Filter und Verreiben mit Wasser), bis das Filtrat ungefärbt abfliesst. Der Niederschlag wird an der Luft getrocknet und aufbewahrt[1]); die gesammelten Filtrate aber mit Salzsäure versetzt und mit Aether ausgeschüttelt. Der durch die Salzsäure erzeugte voluminöse Niederschlag löst sich hierbei momentan in Aether, und die farblos gewordene wässrige Schicht kann weggegossen werden.

Der Aether hinterlässt diesmal einen röthlichen Syrup, der bald kristallinisch erstarrt. Die von der intensiv rothen Mutterlauge durch Absaugen befreiten Kristalle werden durch zweimaliges Umkristallisiren aus kochendem Methylalkohol rein erhalten.

Zur Motivirung dieses, Manchem vielleicht etwas sonderbar erscheinenden Verfahrens sind einige Bemerkungen am Platze. Der fragliche Stoff geht einerseits aus ätherischer Lösung bei wiederholtem Ausschütteln quantitativ in wässrige Bicarbonatlösung über. Seine dabei gebildete Natriumverbindung ist aber andererseits wiederum so leicht in Aether löslich, dass sie der wässrigen Lösung durch Ausäthern wieder entzogen und dadurch von in Aether unlöslichen Natriumverbindungen getrennt werden kann. Die beim Ausäthern mitgerissenen, harzartigen Beimengungen emulsioniren sich in der wässrigen Lösung des Natriumsalzes wie in einer Seifenlösung. Auf Zusatz von Chlorcalcium scheiden sie sich als Niederschlag ab, und die, abgesehen von Chlorcalcium, reine Lösung der Natriumverbindung kann nun bequem abfiltrirt werden.

3. *Flavaspidsäure.*

Dieser schöne Körper ist in einer Ausbeute von 1 Proc. aus Extractum Filicis zu gewinnen. Aus heissem Methylalkohol, worin er

1) Ich konnte daraus gewöhnlich noch etwas Albaspidin gewinnen.

ebenso wie in Aethylalkohol ziemlich leicht löslich ist, scheidet er sich in goldgelben, feinen Prismen ab. Lösungsmitteln gegenüber verhält er sich sehr ähnlich dem Aspidin. Nur in Wasser unlöslich, wird er von fast allen anderen mehr oder weniger reichlich aufgenommen. Die weingeistige Lösung röthet blaues Lackmuspapier stark. In Kali-, Natronlauge und Aetzammoniak löst sich Flavaspidsäure mit goldgelber Farbe. Die Lösungen in Kali-, resp. Natronlauge werden beim kurzen Kochen dunkelbraunroth; durch rasches Abkühlen im Wasserstrahle hellt sich die Farbe bis rosaroth auf. Der Farbenwechsel in Wärme und Kälte kann an einer Probe im Reagensglase wiederholt hervorgerufen werden. Auch in kohlensauren Alkalien ist die Säure — bei gelindem Erwärmen unter Kohlensäureentwicklung — leicht löslich; sie schmilzt bei 157—159° C. und erstarrt nicht wieder kristallinisch.

Ammoniakalische Silberlösung wird beim Erwärmen rasch und stark reducirt, Fehling'sche Lösung nur wenig.

Die weingeistige Lösung wird durch Ferrichlorid tiefroth gefärbt; concentrirte Schwefelsäure löst mit gelber Farbe. Auch hier bewirkt Erhitzen den Uebergang der Farbe in Feuerroth und Entwicklung von Isobuttersäuregeruch.

Die möglichst neutral bereitete, wässrige Lösung des Ammoniumsalzes giebt mit Kupfersalzen einen sehr voluminösen grünen, mit Zinksulfat einen gallertigen weissen Niederschlag; durch Chlorbaryum und Chlorcalcium wird sie nicht getrübt.

Der Säurecharakter des Körpers ergiebt sich unter Anderem aus der Thatsache, dass beim Digeriren der Kristalle mit Baryumcarbonat und Wasser in reichlicher Menge und unter Kohlensäureentwicklung eine wasserlösliche Baryumverbindung (s. u.) entsteht.

Keine der Verbindungen mit Alkali-, Erd- und Schwermetallen konnte zum Kristallisiren gebracht werden. Die Natrium-, Baryum-, Zink- und Kupfersalze sind in Alkohol und sogar in Aether reichlich löslich.

Elementaranalysen.

1.	0,1845 g	= 0,4320 CO_2	= 0,1178 C	= 63,86	Proc.
		= 0,1187 H_2O	= 0,0132 H	= 7,15	"
2.	0,1712 g	= 0,4015 CO_2	= 0,1095 C	= 63,96	"
		= 0,1043 H_2O	= 0,0116 H	= 6,76	"
3.	0,1738 g	= 0,4076 CO_2	= 0,1112 C	= 63,77	"
		= 0,1067 H_2O	= 0,0118 H	= 6,82	"

Moleculargewichtsbestimmung nach der Gefriermethode.

Lösungsmittel Benzol. Constante = 50.

Benzol in g	Substanz in 100,0 g Benzol	Beobachtete Erniedrigung in Graden	Molecular-gewicht
I. 19,6304	2,0331	0,258	394
II. "	4,4682	0,528	423
III "	6,9669	0,778	447
		Mittel	421

Flavaspidsaures Baryum.

Kristallinische Säure wurde mit einem Ueberschusse von Baryumcarbonat und wenig Wasser einige Zeit auf dem Wasserbade digerirt, das Filtrat bei gelinder Wärme zur Trockne eingedampft und über Schwefelsäure zur Gewichtsconstanz gebracht. Hellrothes, amorphes, in Wasser leicht lösliches Pulver.

0,2792 gaben 0,0640 $BaSO_4$ = 0,0376 Ba = 13,46 Proc.

Flavaspidsaures Kupfer.

Die wässrige concentrirte Lösung des Ammonsalzes wurde mit Kupferacetat gefällt, der voluminöse grüne Niederschlag auf dem Saugfilter gesammelt, getrocknet, das trockene Pulver mit Aether aufgenommen und das Filtrat von in Aether unlöslichen Stoffen zur Trockne gebracht. Hellgrünes, in Aether, Alkohol und Wasser lösliches Pulver.

0,1458 g gaben 0,0128 CuO = 0,0102 Cu = 6,99 Proc.

Die Resultate der Analyse gestatten, der Zusammensetzung der Flavaspidsäure Ausdruck zu geben durch die Formel



$C_{23}H_{28}O_8$.

	Berechnet	Gefunden		
C	63,99	63,86	63,96	63,77
H	6,48	7,15	6,76	6,82
Ba	13,71		13,46	
Cu	6,80		6,99	
Mol.-Gew.	432		421	

Die Wirkung der Flavaspidsäure auf Thiere ist eine sehr schwache. Erst nach Dosen von mindestens 10 mg werden Frösche nach mehreren Stunden unter langsamer Abnahme der Motilität getödtet. Als schwache Andeutungen von Reizungserscheinungen sind zuweilen fibrilläre Zuckungen und Spreizung der Schwimmhäute be-

merkt worden. Jedenfalls muss also Flavaspidsäure zu den wenig wirksamen Filixbestandtheilen gezählt werden.

Durch die Bicarbonatbehandlung war, wie oben (S. 43) angegeben, der Rückstand der Albaspidinmutterlauge in 3 Portionen zerlegt worden, von welchen die zweite die bereits beschriebene Flavaspidsäure liefert.

Durch weitere Verarbeitung der ersten Portion (in Aether, resp. Petroläther verbliebener, nicht von der Bicarbonatlösung aufgenommener Antheil) kann nun, wenn auch nur in sehr kleiner Menge, wiederum ein neuer Filixkörper gewonnen werden. Der nach dem Abdestilliren des Aethers oder Petroläthers verbleibende Rückstand wird wiederholt mit kleinen Mengen Alkohol ausgekocht, die alkoholischen Lösungen von dem am Boden festhaftenden Harzkuchen abgegossen und in einer gut verkorkten Flasche vereinigt wiederum mehrere Wochen stehen gelassen. Nach dieser Zeit hat sich abermals eine den Boden bedeckende Kristallisation abgeschieden, die zum Theile aus Albaspidin, zum Theile aus dem vierten neuen Körper besteht, den ich Aspidinin nenne.

Behufs der Trennung wird die Kristallmasse nach dem Abgiessen und guten Abtropfen der überstehenden Flüssigkeit zuerst in der Kälte, dann unter gelindem Erwärmen auf dem Wasserbade wiederholt mit kleinen Mengen leicht siedenden Petroläthers abgewaschen. Sobald die stark färbenden Mutterlaugenreste entfernt sind, sammelt man die ungelöst gebliebenen Kristalle auf einem Saugfilter, wäscht einige Male mit wenig Petroläther nach, lässt trocknen und erhält schliesslich das Aspidinin durch Umkristallisiren aus wenig heissem Alkohol leicht rein.

4. *Aspidinin.*

Die bis jetzt von dieser Substanz zu gewinnenden Mengen waren zu gering, als dass die Charakterisirung in demselben Umfange wie bei den anderen hätte durchgeführt werden können. Aspidinin kristallisirt aus Alkohol in farblosen atlasglänzenden rhombischen Tafeln vom Schmelzpunkte 110° C., ist schwer löslich in Alkohol und Petroleumäther, ziemlich leicht löslich in Aether und Benzol, unlöslich in kaltem und kochendem Wasser; von Kali-, Natronlauge und Ammoniak wird es leicht, von Sodalösung viel leichter als Aspidin, Albaspidin und Filicin aufgenommen.

Die anfangs ganz farblose Auflösung in Soda fängt schon nach kurzer Zeit an, sich zu röthen, und ist nach einigen Stunden dunkelroth. Mit sehr stark verdünntem Ferrichlorid versetzt, färbt sich

die alkoholische Lösung zuerst dunkelgrün und wird nach einiger Zeit dunkelbraun. Ammoniakalische Silberlösung wird beim Kochen schwach reducirt. Gegen concentrirte Schwefelsäure verhält sich Aspidinin ebenso wie alle anderen bis jetzt beschriebenen Filixkörper.

Wirkung. Aspidinin wirkt auf Frösche intensiv giftig. Die Grenze der Wirksamkeit liegt bei Esculenten zwischen 1—2 mg. Im Verlaufe der 1. Stunde nach der subcutanen Einverleibung nimmt allmählich die Motilität ab, und treten längere Athmungspausen ein. Im Verlaufe der 2.—3. Stunde sind die Thiere scheinbar gelähmt. Der definitiven Paralyse pflegen aber noch mehr oder weniger ausgebildete, gewöhnlich nur schwache Krämpfe vorauszugehen; $1^1/_2$—3 Stunden nach der Vergiftung findet man das Herz in diastolischem Stillstande. Die Wirkung steht nach Intensität und Symptomen derjenigen des Aspidins näher als der Filixsäurewirkung.

Die rasche Zersetzung des Aspidinins durch Natriumcarbonat führt mich auf die Vermuthung, dass es ursprünglich im Filixextracte in reichlicher Menge enthalten sein dürfte, bei der behufs der Trennung und Isolirung unvermeidlichen Anwendung von Alkalien aber grossentheils zersetzt wird.

Aus dem durch die Natriumbicarbonatbehandlung abgetrennten Antheile III (vgl. S. 44) wird endlich noch ein letzter kristallinischer Stoff in folgender Weise isolirt. Die mit Schwefelsäure angesäuerte Lösung schüttelt man mit Aether aus. Der dunkelrothe, harzartige Rückstand aus dem letzteren lässt sich durch häufig wiederholte Behandlung mit viel Petroleumäther in der Kälte von einem amorphen rothen Körper trennen, und aus den durch Destillation eingeengten Petroleumauszügen scheiden sich zuletzt kleine Mengen von hellgelben Kristallen ab, die durch mehrmaliges Umkristallisiren aus heissem Benzol, worin sie schwer löslich sind, rein erhalten werden. Die Ausbeute an dieser Substanz, die ich Aspidinol nenne, beträgt nur 0,2—0,3 Proc. des Extractes.

5. *Aspidinol.*

Aspidinol ist in Alkohol, Aether, Chloroform und Aceton leicht, in Benzol schwierig, in leicht siedendem Petroläther nur in kleiner Menge löslich; auch in kochendem Wasser lösen sich geringe Spuren. Aus Benzol kristallisiren bei rascher Abkühlung haardünne lange, verfilzte Nadeln, bei langsamer Kristallisation ziemlich dicke rhombische, hellgelbe Prismen oder Tafeln. Reines Aspidinol schmilzt bei

143° C., erstarrt gegen 136° wieder kristallinisch und lässt sich wenigstens grossentheils unzersetzt sublimiren. (Schmelzpunkt des Sublimats 142° C., Erstarrungspunkt 136°).

Ferrichlorid färbt die alkoholische Lösung intensiv schwarzgrün.

In Aetzalkalien und Ammoniak sind die Kristalle mit gelber Farbe löslich, während sie in Sodalösung so gut wie unlöslich sind. Die Lösung in Kali färbt sich nach kurzem Kochen madeiraroth; kühlt man dann rasch im Wasserstrahle ab, so verwandelt sich die Farbe in prachtvoll Kirschroth. Auch hier kann der Farbenwechsel an einer Probe wiederholt hervorgerufen werden.

Ammoniakalische Silberlösung wird beim Kochen reducirt. Die Lösung in concentrirter Schwefelsäure färbt sich beim Erhitzen nur gelb, nicht roth, entwickelt aber auch Isobuttersäuregeruch.

Bei den Elementaranalysen ergaben:

1. 0,2682 gaben 0,6315 CO_2 = 0,1722 C = 64,18 Proc.
" 0,1690 H_2O = 0,0187 H = 7,00 "
2. 0,1623 " 0,3798 CO_2 = 0,1036 C = 63,82 "
" 0,1022 H_2O = 0,0113 H = 7,00 "
3. 0,1820 " 0,4271 CO_2 = 0,1164 C = 63,94 "
" 0,1133 H_2O = 0,0126 H = 6,92 "
4. 0,1701 " 0,3999 CO_2 = 0,1091 C = 64,12 "
" 0,1088 H_2O = 0,0121 H = 7,11 "

Moleculargewichtsbestimmung nach der Gefriermethode.

Lösungsmittel Phenol. Constante = 75.

Phenol in g	Substanz in 100,0 Phenol	Beobachtete Erniedrigung in Graden	Molecular-gewicht
22,8280	2,70	0,93	217,5

Bei der Methoxylbestimmung nach Zeisel gaben
0,4200 g 0,4247 AgJ = 0,05608 = 13,33 Proc. (OCH_3)

Aus den angegebenen analytischen Resultaten berechnet sich die Formel $C_{12}H_{16}O_4 = C_{11}H_{13}(OCH_3)O_3$.

Berechnet	Gefunden
C 64,28	Im Mittel 64,02
H 7,14	" 7,00
(OCH_3) 13,83	" 13,33
Mol.-Gew. 224	" 217,5

Die mit verdünnter Natronlauge bereitete Lösung des Aspidinols brachte bei Fröschen keinerlei Vergiftungserscheinungen hervor.

Die Frage, welche von den Bestandtheilen des Filixextractes die wurmtreibende Wirkung bedingen, habe ich nicht zu entscheiden versucht, da nach meiner Meinung nur methodische Beobachtungen an Bandwurmkranken, zu welchen mir jede Gelegenheit fehlt, hierbei den Ausschlag geben können.

Was die Filixsäure anlangt, so möchte ich es überhaupt für fraglich bezeichnen, ob sie in frischem Herbstextracte constant vorkommt und nicht vielleicht erst bei längerer Aufbewahrung der Droge aus anderen nahe verwandten Körpern entsteht. Meine eigenen Beobachtungen haben wenigstens ergeben, dass sie häufig nur in sehr geringer Menge vorhanden ist. Dem Einwande, dass bei meiner Methode eine Zersetzung der Filixsäure stattfinden oder etwa ihre Extraction aus dem Magnesiagemische eine ungenügende sein könnte, kann ich entgegenhalten, dass ich einmal aus 1 Kilo nach der oben beschriebenen Magnesiamethode behandelten Extractes gegen 15,0 g kristallisirte Filixsäure (Schmelzp. 184°) erhalten habe. Auf alle Fälle wird man in Zukunft das in grosser Menge vorhandene Aspidin und das leicht zersetzliche Aspidinin mindestens in demselben Maasse als die Filixsäure berücksichtigen müssen, wenn es sich um die Lösung der oben aufgestellten Frage und um die Erklärung gelegentlich vorkommender toxischer Wirkungen des Extractes handelt, da jene Körper erheblich giftiger als Filixsäure sind.

Aspidin ist so leicht und in so grosser Menge aus dem Extracte zu erhalten, dass die fabrikmässige Darstellung desselben keinen Schwierigkeiten begegnen dürfte.

Dass die Körper der Filixsäuregruppe, denen angesichts unverkennbarer Verwandtschaft die Bestandtheile des Pannarhizoms, der Polystichumarten und der Kosoblüthen beizuzählen sind, überhaupt nicht an der bandwurmtreibenden Wirkung der betreffenden Drogen betheiligt sein sollten, ist ausserordentlich unwahrscheinlich. Einige negative Ergebnisse bei den bisher nur vereinzelten Versuchen am Menschen darf man in ihrer Tragweite nicht überschätzen. Bei den Anthelminthicis ist in erster Linie die Form der Darreichung von Wichtigkeit; besonders in dieser Hinsicht werden die an Menschen anzustellenden Versuche zu variiren sein. Da die Verordnung des Filixextractes in der Regel ohne üble Folgen und besondere Unbequemlichkeiten bei Bandwurmcuren zum Ziele führt, so ist es wohl begreiflich, dass in Kreisen der Praktiker wenig Neigung be-

steht, mit zunächst noch unsicheren Anwendungsformen zu experimentiren; andererseits ist es aber doch auch sehr wünschenswerth, für den Gebrauch dieser wichtigen Medicamente dadurch zu exacteren Methoden zu gelangen und Intoxicationen aus dem Bereiche des Zufalles zu entfernen, dass man die wesentlich wirksamen Stoffe und die Form und Dosis, in welcher sie zum Ziele führen, ausfindig macht.

Ich lasse zunächst eine Zusammenstellung der für die analysirten Filixkörper gewonnenen Werthe und Formeln folgen.

Aspidin	65,40	Proc.	C	
	7,30	»	H	. $C_{23}H_{32}O_7 = C_{22}H_{29}(OCH_3)O_6$
Flavaspidsäure	63,86	»	C	
	6,91	»	H	. $C_{23}H_{28}O_8 = C_{22}H_{27}O_6 . COOH$
Albaspidin	64,87	»	C	
	7,22	»	H	. $C_{22}H_{25}O_7$
Aspidinol	64,02	»	C	
	7,00	»	H	. $C_{12}H_{16}O_4 = C_{11}H_{13}(OCH_3)O_3$
Filicin (Filixsäure)	64,48	»	C	$C_{35}H_{40}O_{12}$ (Poulsson[1]),
	6,38	»	H	$C_{18}H_{22}O_6$ (Gallas[2]),

Diese Tabelle zeigt zwar nur sehr geringe Differenzen der procentischen Zusammensetzung; da es aber bis jetzt nicht gelungen ist, durch einfache Reactionen von einem dieser Körper zu dem anderen zu gelangen, so kann vorläufig noch gar nichts über ihre chemischen Beziehungen ausgesagt werden. Ein Vergleich der neuen Körper mit dem Filicin (Filixsäure) ist deshalb nicht gut möglich, weil für diese Substanz überhaupt noch keine sichere Formel angegeben werden kann. Jeder der Autoren, welche sich mit ihr beschäftigt haben, drückt ihre Zusammensetzung durch ein anderes Zahlenverhältniss aus. Poulsson, der das Moleculargewicht nach der Gefriermethode (Lösungsmittel Benzol) bestimmte, fand es ungefähr doppelt so gross (663, resp. 699) als Gallas, der nach der Siedemethode (Lösungsmittel Chloroform) 346—375 erhielt.

Offenbar wird man nur durch den Abbau in der Erkenntniss der Constitution dieser Körper weiter vordringen.

Ich habe in dieser Richtung mit Filicin, Aspidin und Flavaspidsäure Versuche angestellt. Wenn dieselben auch noch nicht zum Abschlusse gekommen sind, so haben sie doch schon einige Resultate ergeben, die ich hier mittheilen möchte.

---

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXIX. 1892.

2) Dissertation. Erlangen 1894.

Bezüglich des Filicins schicke ich voraus, dass nur reine, bei 184° C schmelzende Substanz verwendet worden ist. Von weiteren Analysen derselben konnte mit Rücksicht auf die übereinstimmenden Angaben von Poulsson (l. c.) und Gallas (l. c.) abgesehen werden. Wünschenswerth aber war es, zu erfahren, ob Filicin Methoxylgruppen enthält. Ein nach der Zeisel'schen Methode ausgeführter Versuch ergab ein völlig negatives Resultat. Auch gelang es vorläufig nicht, kristallinische Verbindungen des Filicins darzustellen.

Bekanntlich hat Grabowski[1]) als Spaltungsproducte des Filicins durch gelindes Schmelzen mit Kali neben Isobuttersäure Phloroglucin aufgefunden und daraufhin die Vermuthung geäussert, dass Filicin ein Dibutyrylphloroglucin sei. Einen anderen kristallinischen Körper, der bei weniger energischer Einwirkung des Alkali unter den Zersetzungsproducten auftrat, hielt er der procentischen Zusammensetzung nach für Monobutyrylphloroglucin.

Ich konnte, soweit es die Isobuttersäure und das Phloroglucin angeht, die Angaben Grabowski's bestätigen. Es gelang mir zudem, durch Anwendung einer einfachen, von Ciamician und Silber[2]) angegebenen Reaction, die Abspaltung von Phenolen, welche die bekannten Phloroglucinreactionen geben, nicht blos aus Filicin, sondern auch aus Aspidin und Flavaspidsäure nachzuweisen. Man löst ca. 0,1 g der zu untersuchenden Substanz in 3 ccm concentrirter Schwefelsäure im Reagensglase und erhitzt vorsichtig, bis der Geruch nach Isobuttersäure deutlich hervortritt, und die Lösung feuerroth geworden ist. Dann giesst man die Flüssigkeit in ca. 50 ccm Wasser, filtrirt von dem entstandenen amorphen, rothen Niederschlage ab, neutralisirt das Filtrat mit Soda und schüttelt es mit Aether aus. Der aus dem Aether verbleibende Rückstand giebt dann in wässriger Lösung intensive Rothfärbung des mit Salzsäure befeuchteten Fichtenspanes und nach dem Versetzen mit Anilinnitrat und Natriumnitrit einen zinnoberrothen Niederschlag.

Da die Methode der Kalischmelze sehr schlechte Ausbeuten gab und namentlich secundäre Zersetzungen nicht ausschliesst, habe ich ferner Filicin mehrere Stunden mit concentrirter Barytlauge am Rückflusskühler gekocht. Aus dem intensiv rothen Reactionsgemische konnte ich Isobuttersäure und einen kristallinischen Körper von den Eigenschaften des von Grabowski für Monobutyrylphloroglucin gehal-

---

1) Ann. der Chemie und Pharmacie. Bd. CXLIII. 1867. S. 279.

2) Ber. der Deutschen chem. Gesellsch. Bd. XXVII. S. 414. 1894.

tenen Stoffes isoliren. Das gleiche Resultat ergab sich nach 6stündigem Erhitzen von Filicin in der Druckflasche mit Kalilauge auf 100° C. In beiden Fällen traten phloroglucinartige Phenole nur in Spuren, dagegen grosse Mengen amorpher rother Zersetzungsproducte auf.

Die Vermeidung letzterer und die Erzielung besserer Ausbeuten an kristallinischen Spaltungsproducten ist mir bisher nur dadurch gelungen, dass ich 5 Theile Natronlauge von 15 Proc. unter Zugabe von 2 Theilen Zinkstaub auf 1 Theil Filicin (resp. Aspidin oder Flavaspidsäure) 8 Stunden bei Wasserbadtemperatur einwirken liess. Die durch Glaswolle vom Zinkstaub abfiltrirte, nur gelb gefärbte Flüssigkeit wird zunächst mit der zur Neutralisation des Natrons erforderlichen Menge verdünnter Schwefelsäure (1 : 3) versetzt und dann noch so lange in kleinen Portionen verdünnte Schwefelsäure (1 : 5) hinzugefügt, bis der entstandene Niederschlag sich gut absetzt. Letzterer, der das eine kristallinische Spaltungsproduct darstellt, wird auf dem Filter gesammelt, gut mit Wasser gewaschen, an der Luft getrocknet und, wie später angegeben werden wird, gereinigt. Die gesammelten Filtrate werden wieder durch Eintragen von entwässertem Natriumcarbonat alkalisch gemacht und hierauf 8—10 mal mit Aether ausgeschüttelt, aus welchem die phenolartigen Spaltungsproducte als kristallinische Masse verbleiben. Die entstandenen flüchtigen Fettsäuren endlich können aus der wiederum mit Schwefelsäure angesäuerten ausgeschüttelten wässrigen Flüssigkeit durch Destillation mit Wasserdämpfen isolirt werden.

Das durch die Fällung mit Schwefelsäure gewonnene Spaltungsproduct wird nach dem Trocknen durch Abwaschen mit Aether von anhaftenden flüchtigen Fettsäuren befreit und aus heissem Methylalkohol umkristallisirt. Es ist identisch mit dem durch Kochen mit Barythydrat und durch Digestion mit Kalilauge erhaltenen Körper, der, wie schon oben bemerkt, in seinen Eigenschaften mit den von Grabowski für Monobutyrylphloroglucin gehaltenen Kristallen übereinstimmte.

Ich konnte nun aber leicht nachweisen, dass dieser Körper eine Säure ist — ich nenne sie Filicinsäure —, mit Phloroglucin nichts zu thun hat und wie aus Filicin so auch aus Aspidin und Flavaspidsäure gewonnen werden kann.

Die wichtigsten Daten über Filicinsäure lasse ich weiter unten folgen. Man erhält sie nach dem beschriebenen Verfahren aus dem Filicin zu 33 Proc. der Muttersubstanz.

Das aus alkalischer Lösung ausgeschüttelte Phenolgemenge

(15 Proc. des Ausgangsmaterials) konnte ich in vier von einander verschiedene kristallinische Phenole zerlegen. In geringster Menge enthält es Phloroglucin (Schmelzpunkt 212°). Von den zu ungefähr gleichen Theilen vorhandenen drei anderen geben zwei (Schmelzpunkt 210°, resp. 162°) zwar, wie das Phloroglucin selbst, intensive Spanreaction, sind aber nach den Ergebnissen der Analyse sicher von Phloroglucin verschieden und höchst wahrscheinlich homologe Phloroglucine. Der vierte Körper (Schmelzpunkt 184°) giebt keine Phloroglucinreactionen.

Flavaspidsäure, in gleicher Weise behandelt, liefert dieselben kristallinischen Spaltungsproducte wie Filicin, während aus Aspidin zwar gleichfalls Filicinsäure, daneben aber andere Phenole erhalten wurden, deren nähere Untersuchung noch aussteht.

Zur Zeit lässt sich, wegen des complicirenden Einflusses des nascirenden Wasserstoffes bei der Spaltung des Filicins, natürlich noch nicht übersehen, in wieweit und in welcher Verkettung die beobachteten Phenole im Molecüle der Muttersubstanz schon vorhanden sind. Sicher aber sind Filicin, Aspidin und Flavaspidsäure jetzt schon als Abkömmlinge der Filicinsäure zu bezeichnen, welche bei der Spaltung auch ohne Anwendung von Zinkstaub entsteht, und mit grösster Wahrscheinlichkeit darf angenommen werden, dass ein oder mehrere Reste dem Phloroglucin verwandter Phenole mit dem Filicinsäurereste verbunden sind.

Ueber die Entstehungsweise der grossen Mengen flüchtiger Fettsäuren — der Hauptsache nach Isobuttersäure — kann ich vorläufig noch nichts Bestimmtes angeben.

Die Beschreibung des Verfahrens, welches bei der Trennung der Phenole zum Ziele führte, sowie die Mittheilung der auf letztere bezüglichen analytischen Resultate bleiben einer späteren Publication vorbehalten.

Filicinsäure.

Sie kristallisirt in kleinen Würfeln oder bei langsamer Abscheidung aus heissem Methylalkohol in ansehnlichen glänzenden, häufig unregelmässig entwickelten Oktaëdern, schmilzt unter Braunfärbung bei 215° C. und ist bei vorsichtigem Erhitzen zu etwa 50 Proc. unzersetzt sublimirbar. Beim Erhitzen entwickelt sie einen sehr unangenehmen stechenden, an Chlor erinnernden Geruch. 1 Theil löst sich in 70 Theilen kochenden Wassers und in 12 Theilen heissen Alkohols. In Aether ist Filicinsäure schwer löslich, wird aber beim

Ausschütteln saurer Gemenge trotzdem reichlich von diesem Lösungsmittel aufgenommen; in allen anderen Lösungsmitteln ist sie so gut wie unlöslich.

Die wässrige und alkoholische Lösung reagiren stark sauer. In gelinder Wärme werden kohlensaure Salze — auch Baryumcarbonat — unter Kohlensäureentwickelung zersetzt.

Reactionen: Die neutrale Lösung des Natronsalzes giebt voluminöse, weisse Niederschläge mit Bleiessig und Sublimatlösung.

Ferrichlorid: Intensiv rothbraune Färbung. Ammoniakalische Silberlösung wird reducirt.

Versetzt man die alkoholische Lösung mit farblosem Anilin, so tritt bei vorsichtigem Erwärmen eine prachtvoll rothviolette, sehr beständige Färbung ein. Beim Schütteln erscheint die an den Glaswänden haftende Flüssigkeit dunkelblau.

Erwärmt man einige Filicinsäurekristalle mit wenig Eisessig oder Essigsäureanhydrid und Anilin, so tritt allmählich eine schöne smaragdgrüne Färbung auf.

Filicinsäure enthält kein Kristallwasser.

I. 0,2360 gaben 0,5452 CO_2 = 0,1487 = 63,00 Proc. C
0,1531 H_2O = 0,0170 = 7,20 „ H.

II. 0,2515 gaben 0,5772 CO_2 = 0,1574 = 62,59 Proc. C
0,1567 H_2O = 0,0174 = 6,92 „ H.

Berechnet für $C_{11}H_{14}O_4$	Gefunden im Mittel
C 62,86	62,79
H 6,66	7,05.

Die Acididät liess sich titrimetrisch nicht scharf bestimmen.

Eine Carboxylbestimmung nach Fuchs ergab 0,383 Proc. H
berechnet für 1 COOH 0,476 „ H.

Die Salze sind fast alle leicht in Wasser und Alkohol löslich und selbst beim Eintrocknen im Vacuum leicht zersetzlich. Keines konnte kristallisirt erhalten werden, wohl aber gelang die Darstellung des Methyl- und Aethylesters durch Einleiten von trocknem Chlorwasserstoff in die methyl-, resp. äthylalkoholische Lösung. Der Methylester wird in sehr geringer, der Aethylester in befriedigender Ausbeute durch Ausfällen mit Wasser erhalten.

Filicinsäuremethylester: Aus heissem Essigäther seideglänzende, farblose Prismen vom Schmelzpunkte 208°, wenig löslich in kochendem Wasser, löslich in Aether, Alkohol und Aetzalkalien.

Die wässrige Lösung wird durch Ferrichlorid purpurviolett gefärbt.

0,2090 (enthält kein Kristallwasser) gaben

0,4907 CO_2 = 0,1338 = 64,03 Proc. C
0,1448 H_2O = 0,0160 = 7,60 „ H.

berechnet für $C_{10}H_{13}O_2 . COOCH_3$		gefunden
C	64,28	64,03
H	7,14	7,60.

Filicinsäureäthylester: Aus heissem Alkohol farblose, seideglänzende Prismen, unscharf gegen 215° schmelzend, fast unlöslich in heissem Essigäther, sehr wenig löslich in kochendem Wasser; löslich in Alkalien. Die wässrige Lösung wird durch Ferrichlorid hell purpurviolett gefärbt.

0,1750 gaben 0,4220 CO_2 = 0,1151 = 65,76 Proc. C
0,1182 H_2O = 0,01313 = 7,50 „ H.

berechnet für $C_{10}H_{13}O_2 . COOC_2H_5$		gefunden
C	65,54	65,76
H	7,56	7,50.

Von den 4 Sauerstoffatomen der Filicinsäure gehören höchst wahrscheinlich 2 Hydroxylgruppen an. Die Acetylirung ist zwar ausführbar, liefert aber eine auffallend schlechte Ausbeute. Lässt man in üblicher Weise Acetanhydrid und entwässertes Natriumacetat einwirken, so zersetzt sich die Säure, die überhaupt gegen wasserentziehende Agentien sehr empfindlich ist, in kurzer Zeit unter Entstehung einer schwarzbraunen Schmiere. Erhitzt man unter Hinweglassung des Natriumacetates mit Essigsäureanhydrid allein 5 Stunden am Rückflusskühler, destillirt dann das Anhydrid im Vacuum ab, so scheiden sich aus dem in Benzol gelösten Rückstande nach dem Ueberschichten mit Petroläther langsam schöne, lange Nadeln des Acetylproductes, aber nur in sehr geringer Menge ab. Die Hauptmenge der Filicinsäure scheint in einen lactonartigen, amorphen Körper überzugehen. Löst man die amorphe Masse in Ammoniak und versetzt die ammoniakalische Lösung mit verdünnter Schwefelsäure, so gewinnt man reichliche Mengen kristallisirter Filicinsäure wieder.

Das Acetylderivat kristallisirt aus Alkohol in langen, farblosen Nadeln oder schief sechseckigen Tafeln, die bei 85° C. schmelzen und in Alkohol, Aether, Benzol und Wasser ziemlich leicht, in Petroläther nicht löslich sind. Die wässrige Lösung wird durch Ferri-

chlorid nicht mehr gefärbt. Durch Digeriren mit Kalilauge auf dem Wasserbade kann daraus Filicinsäure regenerirt werden.

0,1632 gaben	0,3620 CO_2 = 0,0987 =	60,50	Proc.	C
	0,0850 H_2O = 0,0094 =	5,79	"	H
	berechnet für 2 Acetyle	61,22	"	C
		6,12	"	H
	berechnet für 1 Acetyl	61,90	"	C
		6,35	"	H.

Die Benzoylirung der Säure gelang auf keine Weise. Besser als die freie Säure lässt sich nach im kleinen Maassstabe angestellten Vorversuchen der Filicinsäureäthylester acetyliren. Ich hoffe, sobald mir neues Material zu Gebote steht, auf diesem Wege die Hydroxylzahl ganz vorwurfsfrei feststellen zu können.

Während ich die Beschreibung der bei der Einwirkung von Brom auf Filicinsäure entstehenden Verbindungen auf eine spätere Gelegenheit verschiebe, soll hier nur noch das Resultat eines Versuches der Oxydation der Filicinsäure mit Kaliumpermanganat mitgetheilt werden.

Permanganatlösung wird beim Eintröpfeln in die neutrale Lösung von filicinsaurem Natron sofort unter Abscheidung von Braunstein entfärbt.

1 Theil Filicinsäure in der neutralen Lösung des Kaliumsalzes erforderte bei der Oxydation in der Kälte 4 Theile einer 6proc. Permanganatlösung, wobei das Oxydationsmittel in kleinen Mengen im Verlaufe von $2^1/_2$ Stunden nur so lange zugesetzt wurde, bis eine filtrirte Probe einige Minuten lang die rothe Färbung behielt. Filtrat und Waschwässer des Braunsteines wurden nach dem Ansäuern, wobei sich Kohlensäure in nicht erheblicher Menge entwickelte, 20 mal mit Aether ausgeschüttelt. Der Aetherrückstand bestand aus einem intensiv nach flüchtigen Fettsäuren riechenden, kristallinisch erstarrenden Syrup.

Die Identificirung der bei der Oxydation entstehenden Fettsäuren ist noch nicht ausgeführt worden und wird später nachgeholt werden. Das kristallinische Product enthielt keine Oxalsäure, bestand vielmehr lediglich aus Dimethylmalonsäure, wovon 35 Proc. der angewandten Filicinsäure gewonnen wurden. Die Kristalle wurden abgesaugt, getrocknet und aus heissem Wasser und zuletzt aus Aether umkristallisirt. Rein schmolzen sie im Capillarröhrchen scharf bei 192° C. unter lebhafter Gasentwicklung. Im erkalteten Capillarröhrchen konnte deutlich der Geruch nach Isobuttersäure wahrgenommen werden.

0,1800 gaben 0,3087 CO_2 = 0,0842 = 45,26 Proc. C
0,1016 H_2O = 0,0113 = 6,07 „ H
berechnet für $C_5H_8O_4$ 45,45 „ C
6,06 „ H.

Bei der Analyse des Silbersalzes gaben:

0,3077 g. 0,1910 Ag = 62,07 Proc.
berechnet 62,43 „

Vor einiger Zeit hat Dacomo bei der Oxydation des Filicins gleichfalls Dimethylmalonsäure erhalten. Dieselbe ist also wohl auf den Filicinsäurerest des Filicins zurückzuführen.

Die Filicinsäure liess bei Thierversuchen nichts von den charakteristischen Wirkungen der wirksamen Filixkörper wahrnehmen.

III.

Zur Pathologie des Ammoniaks.

Von

Dr. Hallervorden,
Privatdocent in Königsberg.

Aus den neuesten Untersuchungen, besonders denen von Rumpf in Virchow's Archiv Bd. CXLIII [1]) und aus seinen Deductionen, welche übrigens grösstentheils sich an ebenso irrthümliche v. Noorden's „Pathologie des Stoffwechsels" anlehnen, geht hervor, dass der Kern meiner früheren Untersuchungen, meine Darstellung und die von mir gegebene Aufklärung über die Ammoniakfunction, sowohl in Bd. X dieses Archivs S. 139—141, als in Bd. XII über die Pathologie des NH_3, keine Beachtung oder kein Verständniss gefunden haben.

NH_3 ist ein Säureindicator; gesteigerte Ausscheidung von NH_3 beweist gesteigerte Säureausscheidung, nicht gesteigerte NH_3-Production. Beim Carnivoren und Menschen geht die NH_3-Production, auf welcher ja die ganze Harnstoffausscheidung beruht, weit über das Maass der relativ geringen NH_3-Steigerung im Urin hinaus, welche von dieser oder jener Säure etwa veranlasst werden kann, selbst im Diabetes; denn nur wenn ein Ueberschuss an Säure, verbunden mit Alkalimangel, vorhanden ist, wird ein kleiner Theil der zur Synthese bestimmten Masse von NH_3 zur Neutralisation verwendet und erscheint in eigener Gestalt, als Plus von NH_3, im Urin. Und darum hat man wegen des Plus nicht nach dem örtlichen Ursprunge und überhaupt nicht nach der Herkunft des NH_3,

1) Wenn ich in einer kurzen Erwiderung auf Rumpf's Arbeit in Virchow's Archiv. Bd. CXLIII. S. 705 Walter als Autor für die neutralisirende Function des NH_3 nicht genannt habe, so ist das ein Versehen, das ich bedauere. Selbstverständlich steht meine Arbeit ganz auf Walter's Resultaten; auch der von mir gelieferte Nachweis, dass NH_3 beim Menschen Säure zu neutralisiren habe. Vgl. Coranda, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XII.

sondern nach der Veranlassung der unterbliebenen Synthese, also nach der Säure und deren Ursprung zu fragen.

Um diese für das Verständniss des Stoffwechsels hinderlichen Irrthümer aus dem Wege zu räumen, erlaube ich mir, noch einmal auf meine oben genannten beiden Arbeiten hinzuweisen; ferner zur Erleichterung der Einsicht in die Tabellen und Resultate der zweiten Arbeit, auf welche sich die Pathologie des NH_3 gründet, nachstehend einige Hülfstabellen herzusetzen, wodurch ausserdem andere, bisher überhaupt noch nicht beachtete Resultate (z. B. Harnstoffausspülung nach Schwitzbad. Bd. XII. S. 247) und Consequenzen der zweiten Arbeit deutlicher sprechen.

Nephritis chronica diffusa.

Fall Zimmer, vgl. S. 247. Bd. XII.

7 Tage	1471 ccm Urin	1015 spec. Gew.	30,5 $\overset{+}{U}$	0,94 NH_3	Constante Diät NH_3 von 3 Tagen
1 Tag	1355 = =	1018 = =	31,7 =	0,71 =	Schwitz-[bad
3 Tage	1850 = =	1014 = =	37,7 =	0,899 =	
3 Tage	1495 = =	1016 = =	32,5 =	?	

Fall Kowinski, S. 248.

30 Tage	1315 ccm Urin	1020 spec. Gew.	33,8 $\overset{+}{U}$	0,98 NH_3	$\overset{+}{U}$ aus 28 T., NH_3 aus 14 T.
17 Tage	1016 ⸗ ⸗	1024 ⸗ ⸗	28,5 ⸗	0,78 ⸗	Constante Milchdiät.

Fall Kabuk, S. 249.

8 Tage	1540 ccm Urin	1014 spec. Gew.	22,4 $\overset{+}{U}$	0,54 NH_3	
2 Tage	1080 ⸗ ⸗	1015 ⸗ ⸗	18,05 ⸗	0,45 ⸗	Constante Milchdiät
18 Tage	1704 ⸗ ⸗	1013 ⸗ ⸗	30,2 ⸗	0,61 ⸗	Const. Milchdiät + 7 Schwitzbäder.

1. In 4 Fällen chronischer Nephritis[1]) schwankt die NH_3-Ausscheidung bei saurer Reaction des Urins zwischen fast subnormalen Werthen (0,36 Minimum) und bisweilen pathologischen Erhöhungen (1,5 Maximum) ziemlich lebhaft in meistens normalen Grenzen.

2. Der Quotient $\frac{NH_3}{\overset{+}{U}}$ ist unter gewöhnlichen Verhältnissen bei

1) Es ist mir z. Z. nicht möglich, experimentell oder literarisch auf die vor 1880 liegenden Vorarbeiten von Bartels u. s. w. näher einzugehen, da seit ebenso langer Zeit meine Verbindung mit Naunyn und Schmiedeberg gelöst ist, und andere Laboratorien für dergleichen Arbeiten mir nicht zur Verfügung stehen.

Zimmer 3,1 Proc., bei Kowinski 2,9 Proc. (am 10. Juni 4,9 Proc., auf N reducirt 7,1 Proc.), bei Kamber 1,95 Proc., bei Kabuk 2,4 Proc.

3. Die Schwitzbäder (vgl. z. B. Zimmer) übten einen constanten und deutlichen Einfluss auf den Stoffwechsel aus, während die Schwitzprobe an einem Gesunden keinen merklichen Einfluss zeigte.

1. Die Diurese steigert sich an den dem Schwitzbad folgenden 3 Tagen, während sie am Tage des Schwitzbades selbst sinkt.
2. Dementsprechend ist das specifische Gewicht am Schwitztage gestiegen, an den folgenden drei diuretischen Tagen gesunken.
3. Der Harnstoff lässt am Schwitztage keine wesentliche Abweichung merken, steigt aber erheblich an den folgenden drei diuretischen Tagen absolut, sinkt jedoch procentual.
4. Das NH_3 ist am Schwitztage selbst ein wenig erniedrigt, kehrt ohne besondere Betheiligung an der N-Schwankung darauf zu den vorangehenden Werthen zurück.

4. Die constante Milchdiät wirkt den Schwitzbädern entgegengesetzt, wie aus Fall Kowinski und Kabuk (2 Tage) zu ersehen ist, denn

1. die Diurese sinkt beträchtlich;
2. das specifische Gewicht steigt an;
3. die Harnstoffausscheidung sinkt zwar absolut, steigt jedoch procentual;
4. die NH_3-Ausscheidung sinkt von abnormer Höhe auf normale Zahlen, in normalen Grenzen sinkt sie auch noch etwas; scheint also für Schwitzbäder und Milchdiät ziemlich gleich zu stehen.

5. Die Vereinigung von constanter Milchdiät mit Schwitzbädern (vgl. Kabuk) war von merkwürdigem Erfolge, sie zeigte das wesentliche Ueberwiegen der Schwitzwirkung in der Urinmasse, der Milchwirkung in der Harnstoffconcentration und also Summation scheinbar entgegengesetzter Factoren in den zwei therapeutisch erwünschten Richtungen; ebenso wie in diesem Falle auch die NH_3-Zahlen, und zwar in durchaus normalen Grenzen, statt des doppelt vermindernden einen geringen steigernden Einfluss erfuhren.

1. Die Diurese steigert sich in erhöhtem Maasse, nachdem sie von der Milchdiät gedrückt war.
2. Das specifische Gewicht sinkt etwas.

3. Die Harnstoffausscheidung, von der Milch erst etwas gedrückt, steigt um circa 60 Proc. Schon bei der isolirten Schwitzwirkung bemerkt man isochron keinen oder einen mindernden, und erst hinterher und für mehrere Tage anhaltenden, steigernden Effect. Im Zusammenwirken beider Eingriffe wird die Steigerung zwar sofort sichtbar, aber höhere Zahlen folgen meistens in den Tagen darauf. Endlich scheint die Wirkung der Schwitzbäder (Fall Kabuk) sich mehr und mehr mit der Milchwirkung zu cumuliren; zur Erklärung dieses Umstandes muss oder darf ein regulirender Einfluss der Milch auf die Bildung von Harnstoffvorstufen, welche der Harnstoffbildung und -ausscheidung gut angepasst sind, angenommen werden, und die Leberfunction erleichtern: Eine Verbesserung des Leber-Nierenkartells, wie ich es anderweitig genannt, indem die Milch der Leber, die Schwitzbäder der Niere helfen.
4. Die NH_3-Ausscheidung steigert sich innerhalb normaler Grenzen.

6. Die Schwankungen des Harnstoffquotienten für NH_3 (vgl. oben **sub. 2**) sind negativ für die Milchdiät, bei Kowinski von 2,9 auf 1,76; desgl. für Schwitzbäder, bei Zimmer von 3,1 auf 2,4 (für die 4 Tage vom 10—13. Juni incl.). Milchdiät mit Schwitzbädern dagegen ändert nichts Nennenswerthes: bei Kabuk 2,4 in 2,2.

Die Ergebnisse sind therapeutisch wichtig und verlangen schon aus diesem Grunde erneute Prüfung und Wiederholung der Untersuchung in der von mir gewählten Form oder in verbesserter Form, indessen in dem Sinne meiner Versuche. Die Zahlen lehrten doch wohl, dass entgegen dem Verhalten des gesunden Organismus, der Nephritiker nach Schwitzbädern N reichlich abgiebt, und zwar gerade unter Verhältnissen, welche an sich die Harnstoffausscheidung sowohl herabsetzen, als auch in ziemlich gute Constanz bringen. Wenn man diesen Umstand noch mit der Normalität, resp. Normalisirung der NH_3-Ausscheidung (bei Kowinski) zusammenhielt, so lehrten meine Versuche doch deutlich, dass der Nephritiker den in welcher Vorstufe auch immer zurückgehaltenen Harnstoff durch Schwitzbäder ausspülen lässt, zumal wenn Milchdiät regulirend mithilft.

Noch weitere ignorirte Details fände man auf S. 267 des XII. Bandes bei genauer Beachtung der Hungertabelle. Folgende Hülfstabelle kann die Mühe erleichtern, den Inanitionsstoffwechsel eines 15 Kilo schweren Hundes für NH_3 daraus zu ersehen:

a)	5 T.	764 ccm	Urin	51,6 $\overset{+}{U}$	2,43 H_2SO_4;	P_2O_5;	1,12 NH_3	Fleischfütterung
b_1)	3 T.	173 »	»	17,4 »	0,84 »	?	0,34 »	Hunger
b_2)	5 T.	120 »	»	11,4 »	0,49 »	?	0,29 »	»
b_3)	5 T.	252 »	»	8,4 »	0,38 »	0,77	0,26 »	Hunger, beliebig Wasser
c)	3 T.	272 »	»	13,4 »	0,68 »	1,03	0,37 »	Hunger am 1 T. 50 g Weizenbrot
d)	2 T.	880 »	»	76,2 »	3,19 »	?	1,38 »	Fleischfütterung.

Wenn man näher zusieht, so ergiebt sich ausser der absoluten Herabsetzung der NH_3-Secretion (bis auf 0,09 in der Originaltabelle, dem weitgehendsten Minimum, welches mir bei Carnivoren begegnet ist, und welches wegen durchgehender Anwendung der Schmiedeberg'schen Methode[1]) auf alle 23 Tage keinen Zweifel zulässt), dass trotzdem die Harnstoffausscheidung relativ noch mehr herabgesetzt wird. Denn der Harnstoffquotient für NH_3 ist in der Phase a = 2,2, sinkt in den ersten 3 Hungertagen auf 1,9, also NH_3 nimmt rascher ab, darauf wird es vom $\overset{+}{U}$-Schwunde überholt $\left(\frac{NH_3}{\overset{+}{U}}\right.$ in Phase b_2 = 2,5; in b_3 = 3,1; in c = 2,7; in d = 1,8$\left.\right)$; bei den sehr niedrigen Quantitäten kann der Veränderung des Quotienten kein besonderer Werth beigemessen werden. Nach Beendigung der Hungerperiode stellt sich das frühere Verhältniss wieder ziemlich her.[2])

$\frac{P_2O_5}{\overset{+}{U}}$ ist in der Phase b_3 = 9,2; in c = 7,7; wogegen $\frac{SO_3}{\overset{+}{U}}$ die bekannte Constanz aufweist: also normaliter 4,8, in Phase c_1 = 4,8; b_2 = 4,3; b_3 = 4,5; c = 5,0; d = 4,2. Beide Säuren, obwohl mit den absoluten Zahlen dem NH_3 einigermaassen parallel, weichen in der Verhältnisscurve von ihm ab.

Dass in den letzten 5 Hungertagen (b_3), in welchen das Versuchsthier beliebig Wasser erhielt, der Eiweisszerfall in allen Stücken zurückging: $\overset{+}{U}$ von 11,4 auf 8,4; SO_3 von 0,49 auf 0,38; NH_3 von

1) Methodische Sicherheit schien mir bei dem zu erwartenden Herabgehen der Messquantitäten nothwendig geboten, da bekanntlich der Hundeurin für NH_3-Bestimmungen Schwierigkeiten bereitet.

2) Eine deutliche NH_3-Steigerung, und zwar eine absolute, nicht blos relative, bringt die Inanition für den Carnivoren, resp. Omnivoren dann mit sich, wenn er längere Zeit auf vegetabilische Kost gesetzt wird, d. h. wenn die Inanitionsmästung beginnt, vgl. Bd. XII. Coranda's Arbeit S. 11. Nach den Verminderungszahlen, welche der alkalischen Kost zuzurechnen sind, begann vom 25. November ab, $\overset{+}{U}$- und NH_3-Ausscheidung zu steigen. Dabei befand sich, wie ich mich wohl erinnere, die Versuchsperson bei gutem Kräftezustande und Wohlbehagen.

0,29 auf 0,26, trotz des absoluten Fortschrittes der Consumption, stimmte sehr gut mit der bekannten Ersparniss abstinirender Geisteskranker an Organeiweiss überein, welche man beobachten kann, wenn sie Wasser trinken, und auf welche späterhin Tuczek mit näheren Untersuchungen eingegangen ist, ohne meines, von psychiatrischen Erfahrungen bestimmten Vorversuches zu gedenken.[1])

Durch Zufall erhielt das Versuchsthier am 14. Hungertage etwas Weizenbrot, was zur Steigerung der Consumption mehr als zur Lebenserhaltung beigetragen; denn so möchte ich die Erhöhung der Stickstoffsubstanzen und Säuren deuten, in Uebereinstimmung mit den bekannten Voit'schen Arbeiten.

---

1) Der hohe Werth von Wasserzufuhr beim Hungernden erhält durch die Thatsachen der physikalischen Chemie, besonders der Dissociationsgesetze für Lösungen, noch eine weitere Bestätigung: indem eben für alle biochemischen Processe die vom Concentrationsgrade abhängigen Dissociationen bestimmend sind. Vgl. auch Deutsche med. Wochenschr. 1896. Nr. 21: „Ueber toxische Psychosen." Eine Darstellung der NH_3-Physiologie und NH_3-Pathologie in Anlehnung an die physikalische Chemie wird demnächst gegeben werden. Zumal ergiebt sich dann, dass Harnstoffanhäufungen in höherem Maasse nicht möglich sind, weil die Synthese entsprechend zurückgehen muss. Dies Ergebniss der physikalischen Chemie unterstützt die Theorie der Urämie, wie ich sie schon am Ende der Arbeit des X. Bandes 1878 ausgesprochen.

IV.

Arbeiten aus dem pharmakologischen Institut der deutschen Universität in Prag.

53. Zur Kenntniss des oxydativen Fermentes.

von

Prof. Dr. Julius Pohl,
Assistent am Institut.

In Verfolgung der Anschauungen Schmiedeberg's über die Anwesenheit von Enzymen in den Geweben hat Jaquet[1]) nachgewiesen, dass auch wässrige Extracte von Organen aromatischen Adehyden gegenüber oxydativ zu wirken vermögen. Da das oxydirende Agens in diesen wässrigen Lösungen durch Erhitzen zerstört, durch Alkohol in den Organen gefällt wird, ohne seine Wasserlöslichkeit zu verlieren, so spricht Jaquet von einem oxydativen Fermente. Der Fortschritt der Jaquet'schen Mittheilung liegt darin, gezeigt zu haben, dass das Oxydationsvermögen nicht an das Unverletztsein thierischer Zellen gebunden ist.

Es hat ferner G. Bertrand[2]) aus dem Safte des Lackbaumes ein Ferment gewonnen, Laccase genannt, das auf den Lackfarbstoff, das Laccol, ausserdem aber auch auf Hydrochinon und Pyrogallol, Tannin und Gallussäure oxydirend wirkt. Da es neben diesen 2 Fermenten noch ein hydroxylirendes Ferment (Nasse[3]), ein glycolytisches Ferment (Lépine) geben soll, wir ausserdem in der Bildung von Indophenol mit Hülfe von Gewebsextracten durch Spitzer (s. S. 69) ein wasserstoffabspaltendes Ferment kennen gelernt haben, so stellte ich mir die Frage: ob diese Oxydationsfermente unter einander verschieden sind oder nicht, d. h. ob eine Fermentlösung, die sich nach einer Richtung hin wirksam erweist, auch nach einer anderen leistungsfähig ist. Ich begann damit, festzustellen, ob die nach

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXIX. S. 386.

2) Comptes rendus 1895. 5./II.

3) Sepr.-Abdr. der Rostocker Zeitung. 1895. Nr. 3.

Jaquet gewonnenen oxydirenden Fermentlösungen auch Stoffen der Fettreihe gegenüber wirksam sind.

Während des Anstellens der zu schildernden Versuche sind Arbeiten veröffentlicht worden, in denen mit diesem Thema in Bezug stehende Fragen erörtert werden.

Spitzer[1]) zeigte, dass gewisse Organextracte Glycose zu oxydiren vermögen, Salkowski[2]) brachte eine Notiz über die Verbreitung des oxydirenden Fermentes in den Geweben. Abelous[3]) und Biernė fanden das Optimum der Leistungsfähigkeit des Fermentes bei 60° und zeigten, dass dasselbe nicht in Glycerin überführbar sei.

Die nachstehend mitgetheilten Versuche sind mit frischer Leber, theils Hunde-, theils Rindsleber durchgeführt. Als Maass der Oxydationskraft wurde der Uebergang von Formaldehyd in Ameisensäure (letztere nach Scala[4]) bestimmt) benutzt.[5])

Die zerkleinerten Lebern wurden mit Alkohol durch 24 Stunden stehen gelassen, dann durch Stunden mit physiologischer Kochsalzlösung digerirt (bei 38°), die Colatur nach Zusatz von kohlensaurem Natron zum Versuche verwendet. Die eine Hälfte der von Fett und Zelldetritus trüben Colatur wird nach dem Kochen, die andere Hälfte direct mit 2 ccm 40 proc. Formaldehydlösung versetzt. Die angeführten Zahlen sind also, wo nichts weiter bemerkt ist, die Differenzwerthe von ungekochter und gekochter Fermentlösung.

I. Versuche mit Leberextracten.

a) In welchem Umfange vermögen dieselben Formaldehyd zu oxydiren?

Die Antwort liefert folgende Zusammenstellung der Versuche:

1. Versuch. Extract aus ½ Hundeleber liefert 0,0036 g Ameisensäure.

2. Versuch. Extract aus ½ Kilo frischer Rindsleber liefert 0,0087 g Ameisensäure.

3. Versuch. Extract aus 200 g Rindsleber liefert innerhalb 1 Stunde 0,006 79 g Ameisensäure, Extract aus 200 g Rindsleber liefert innerhalb 15 Stunden 0,032 98 g Ameisensäure.

4. Versuch. Der Extract aus 250 g Leber bleibt 16 Stunden im Eiskasten. Er liefert dann 0,031 g Ameisensäure.

---

1) Berliner klinische Wochenschr. 1894. Nr. 42.

2) Centralbl. f. med. Wissenschaften. 1894. Nr. 52.

3) Arch. de phys. 1895. No. 2. „Mécanisme des oxydations organiques.

4) Chem. Ber. Bd. XXIII. Ref. 599.

5) Siehe meine Arbeit über Methylalkohol. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXI. S. 281.

5. Versuch. Extract aus 220 g frischer Leber liefert 0,0055 g Ameisensäure. Der gekochte Extract lieferte ebenfalls 0,0056 g Ameisensäure. Der Versuch ist somit negativ ausgefallen.

Es vermag somit der Gewebsextract, ebenso wie aromatische Aldehyde, auch Formaldehyd zu oxydiren; beide Leistungen können auf ein Ferment bezogen werden. Die erhaltenen Werthe sind klein, jedoch im Durchschnitte nicht kleiner als die Zahlen Jaquet's für die Oxydation des Benz- und Salicylaldehyds, wenn man die aufgenommenen Sauerstoffmengen berechnet. Ferner gibt es (Vers. 5) Fälle, wo, trotz gleicher äusserer Versuchsbedingungen, die Extracte überhaupt nicht wirken.

Ebenso stellte sich bei Extraction der Organe mit Fluornatriumlösung und mit Chloroformwasser die Unwirksamkeit der Extracte heraus. Der Einwand, dass die beobachtete Oxydation überhaupt nur Fäulnissphänomen gewesen, wird durch die kräftige antiseptische Wirkung des Formaldehyds einerseits, anderseits durch die negativen Versuche widerlegt; ferner gaben auch Versuche, wo die Digestion der Organextracte im Brütofen nur 3—4 Stunden dauerte, den obigen gleiche Werthe.

Zur Beantwortung der Frage: ist das oxydative Princip aus bereits verwendeten Lösungen wieder gewinnbar, d. h. besitzt es gleich anderen Fermenten eine relative Unzerstörbarkeit, wurde der folgende Versuch angestellt. Ein Leberextract wurde in beschriebener Weise mit Formaldehyd versetzt. Nach 12 Stunden wurde in einem Theile die gebildete Ameisensäure bestimmt, wobei sich der Extract als oxydationstüchtig erwies. Der andere Theil wurde mit dem fünffachen Volumen Alkohol gefällt, der Niederschlag abfiltrirt, abgepresst, durch 3½ Stunden mit physiologischer Kochsalzlösung extrahirt, der neuerliche Extract in 2 Hälften getheilt, die eine Hälfte gekocht, die andere nativ nach Aldehydzusatz 12 Stunden im Brütofen gehalten: es wurde keine Ameisensäure gebildet.

Die Anwendung der Wittich'schen Methode des Ausziehens mit Glycerin, Alkoholfällung, Extraction dieser mit 0,6 proc. Kochsalzlösung ergab ein negatives Resultat.

b) Die Indophenolreaction durch Organextracte.

In einer die bisherigen Oxydationsarbeiten kritisch beleuchtenden Studie hat W. Spitzer[1]) die bereits von Ehrlich beobachtete Bildung von Indophenol aus α-Naphtol und Paraphenylendiamin durch

1) Pflüger's Archiv. Bd. LX. S. 303: „Die zuckerzerstörende Kraft des Blutes und der Gewebe."

thierische Gewebe zu einer Reaction auf die oxydative Leistung der Gewebe ausgearbeitet. Meine Erfahrungen stehen in einem gewissen Gegensatze zu Spitzer. Ich erhielt die Reaction mit Leberauszug in einigen Fällen nur schwach, in der Ueberzahl der Fälle überhaupt nicht, obwohl der quantitative Versuch mit dem betreffenden Leberextracte seine oxydative Leistungsfähigkeit gegenüber Formaldehyd ergab. Das Beginnen Abelou's[1]), die Indophenolreation zu einer Topographie des gesammten oxydativen Leistungsvermögens zu benutzen, ist daher einseitig und wenig aussichtsvoll. Serumglobulin, Myogen, Speichel geben, beiläufig bemerkt, nach meinen Erfahrungen die Reaction auch.

II. Oxydationen mit Pflanzenextracten.

Die Oxydation spielt im Pflanzenleben eine der Reduction und Synthese gleich bedeutende Rolle. Schon zum Zwecke einer einheitlichen Auffassung dieses elementaren Vorganges des Stoffwechsels bei allen lebenden Organismen war es nothwendig, über die Gegenwart und Natur des oxydativen Fermentes bei Pflanzen Versuche durchzuführen. Indem ich an die Angaben Bertrand's (s. oben) über die Laccase erinnere, sei über Versuche berichtet, die das Ziel hatten, festzustellen, ob auch Pflanzenextracte die Aldehydoxydation zu beschleunigen, aber auch die Indophenolreaction einzuleiten vermögen.

Blätter von Sambucus nigra, Syringa vulgaris oder Ailanthus glandulosa wurden 24 Stunden mit Alkohol stehen gelassen, abgepresst; der Rückstand (die Blattreste), mit physiologischer Kochsalzlösung digerirt, gab eine Lösung, die die Indophenolreaction kräftig zeigte.

Ausserdem gaben diese wässrigen Lösungen flockige Fällungen mit Alkohol, und es gaben die Flocken wieder, in Wasser gelöst, neuerlich die Reaction — kurz das typische Verhalten einer „Ferment"-lösung. Formaldehyd jedoch wurde von diesen Lösungen nicht oxydirt. Besonders deutlich war die Indophenolreaction, wenn man zur Mischung aus Alkali, α-Naphtol, Phenylendiamin und Pflanzenextract noch Chloroform oder Aether hinzufügte; das gebildete Indophenol geht in Lösung. Eine quantitative Bestimmung des gebildeten Indophenols durch Wägung oder colorimetrisch wäre leichthin auszuführen.

Noch bemerkenswerther sind die Resultate mit wie oben behandelten Tannennadeln. Die Extracte sind ungemein kräftig wirksam in Betreff der Indophenolbildung. Das „Ferment" ist aber mit Alkohol diesmal nicht fällbar, denn die Extracte geben mit Alkohol

1) Compt. r. de l. soc. de biologie 1896.

überhaupt keinen Niederschlag. Fällt man die Tannennadelextracte mit neutralem Bleiacetat, das Filtrat hiervon mit schwefelsaurem Natron, filtrirt neuerdings, so gibt das letzte Filtrat eine so kräftige Indophenolreaction, wie man sie niemals mit thierischem Gewebe sieht. *Salicylaldehyd, Formaldehyd, Mannit aber oxydirt der Extract nach meinen Erfahrungen nicht.*

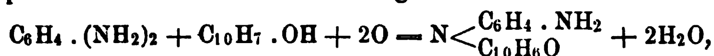
Kurz dauerndes Erhitzen raubt dem Extracte das Vermögen, die Indophenolreaction zu geben, nicht, andauerndes, insbesondere bei alkalischer Reaction, bringt es zum Schwinden. Es sei ausdrücklich hervorgehoben, dass altes Terpentinöl die Indophenolreaction nicht giebt.

Schwächer als mit Tannennadelextract geht diese Reaction mit Hefeextract. Ein Versuch, aus Mycoderma aceti eine wirksame Lösung zu erhalten, verlief negativ.

Bei meinem Bemühen, weitere Pflanzen und in den Pflanzen vorkommende Stoffe auf ihre Reactionsfähigkeit zu untersuchen, stiess ich nach zahlreichen vergeblichen Versuchen endlich auf einen sonst chemisch indifferenten Körper, der die Indophenolreaction äusserst kräftig und rasch giebt: das *Amygdalin*. Reines, zur grösseren Sicherheit zweimal aus heissem Alkohol umkrystallisirtes Amygdalin gab die Reaction *aufs deutlichste, Formaldehyd wird jedoch dadurch nicht oxydirt.* Unter den als negativ befundenen Körpern seien hier angeführt: Benzaldehyd, Cyannatrium, Traubenzucker, Arbutin, Salicin, Digitalin, Santonin, Cumarin, eine Reihe von Alkaloiden, Pepton, die Extracte aus Semina Sinapis, Lini, Colchici u. s. w., Mandeln waren natürlich wirksam.

Aus dem Mitgetheilten folgt, dass man die Indophenolreaction durchaus nicht als ein Maass der oxydativen Potenz überhaupt ansehen darf: trotz kräftigen Ausfalles kann dem betreffenden Extract jegliches Oxydationsvermögen in anderer Richtung abgehen; was muthmasslich von der Verschiedenheit der betreffenden Oxydationsvorgänge abhängt.

Bei der Indophenolreaction handelt es sich um Wegoxydiren von Wasserstoffatomen aus 2 Körpern unter Zusammentreten der beiden Komponenten im Sinne der Gleichung:



$$C_6H_4 . (NH_2)_2 + C_{10}H_7 . OH + 2O = N{<}{}^{C_6H_4 . NH_2}_{C_{10}H_6O} + 2H_2O,$$

somit um eine oxydative Synthese unter Wasserstoffabspaltung; ein Indicator für eine andersartige Oxydation, z. B. eine Hydroxylirung, für eine Verwandlung der COH-Gruppe in die Carboxylgruppe oder gar einen oxydativen Abbau unter Kohlensäureabspaltung — und

das leistet der thierische Organismus bei der Oxydation — kann sie eben ihrer chemischen Natur nach nicht sein. Zu beurtheilen, in welchem Umfange sich oxydative Synthesen im Körper abspielen, dafür ist derzeit zu wenig thatsächliches Material vorhanden. Jedenfalls mahnt die nachgewiesene Unabhängigkeit der Indophenolreaction von der für thierische oder pflanzliche Zellen in Betracht kommenden Kraft der Aldehydoxydation zur Vorsicht bei ihrer Verwerthung beim Studium und Beurtheilung von Oxydationsproblemen.

Ueberblickt man Alles über das Oxydationsferment Bekannte, so gilt als festeste Stütze für die Existenz eines solchen die Möglichkeit der Gewinnung zellfreier, wässriger oxydationsfördernder Lösungen, die durch Alkohol das oxydative Agens ausfallen lassen, und deren oxydative Kraft durch Erhitzen zerstört wird.

In Vorstehenden wurde nun ein oxydirend wirkendes Pflanzenextract beschrieben, das durch Alkohol nicht gefällt wird, ferner in dem im Pflanzenreiche weit verbreiteten Amygdalin ein Körper gefunden, der auch nach Erhitzen oxydative Synthesen einleitet oder beschleunigt. Eine Regeneration des Fermentes aus einer bereits benutzten Lösung war ebenso unmöglich als seine Extraction nach der bekannten Glycerinmethode. Wenn man bei dieser Sachlage an dem Ausdrucke Oxydationsferment festhalten will, so muss man wenigstens Folgendes unterscheiden:

Es giebt in den Geweben mehrere, von einander völlig unabhängige Formen der Oxydation, die durch verschiedene, nachweislich zum mindestens 2 Fermente hervorgerufen werden. Das eine beschleunigt die Oxydation der Aldehyde der Fettsäure- und aromatischen Reihe. Das andere spielt bei der oxydativen Synthese (nach Analogie mit der Indophenolreaction) eine Rolle. Doch können deratige Synthesen im Pflanzenreiche, wie aus der Wirksamkeit des Amygdalins hervorgeht, ebenfalls durch nicht fermentartige Agentien bedingt sein.

Prag, den 7. April 1896.

V.

Aus dem pharmakol. Institut von Prof. v. Schroeder in Heidelberg.

Ueber die Wirkungen des Scopolins und einiger Scopoleïne.

Von

Cand. med. Arnold Schiller.

(Mit 8 Curven im Text.)

Nachdem man in dem aus Scopolia japonica dargestellen Scopolamin einen pharmakologisch sehr wirksamen und therapeutisch verwendbaren Körper kennen gelernt hatte, und seine Identität mit dem schon länger in den Arzneischatz aufgenommenen Handelspräparate von Hyoscin festgestellt worden ist, erschien es nicht uninteressant, künstliche Ester des Scopolins näher zu untersuchen, die zu dem Scopolamin in derselben Beziehung stehen wie die Tropeïne zum Atropin. Ich folgte deshalb gern der Aufforderung des Herrn Dr. Gottlieb, die pharmakologische Wirksamkeit mehrerer Scopoleïne zu prüfen, welche die chemische Fabrik E. Merck dem hiesigen Institute zur Verfügung gestellt hatte. Als Repräsentant der Fettsäureester wurde das Acetylscopolin, von den Estern mit aromatischen Säuren das Cinnamyl- und Benzoylscopolin in Untersuchung gezogen, woran sich die der Muttersubstanz, des Scopolins, anschloss. Die angewandten Salze der Basen stellen schön krystallinische Präparate dar, die sich in Wasser nur schwer lösen.

Bei der physiologischen Untersuchung des Scopolamins kam Ernst[1]) zu dem Resultate, dass dasselbe gleich dem Atropin die Herzendigungen des Vagus lähmt, die Pupille erweitert und die Secretionen herabsetzt, ausserdem aber eine deutliche Verminderung der Erregbarkeit des Grosshirns hervorbringt. Auch bei den künstlichen Estern des Scopolins war deshalb auf periphere atropinartige Wirkungen, sowie andererseits auf centrale Wirkungen zu achten.

---

1) Zur Frage über die Wirkung des bromwasserstoffsauren Scopolamins. Inaug.-Diss. Dorpat 1893. S. 99.

Alle drei untersuchten Scopoleïne rufen an Fröschen eine deutliche Narkose hervor; beim Scopolin selbst erwiesen sich die bei seiner Schwerlöslichkeit anwendbaren Gaben (0,05 g) als ungenügend, eine Allgemeinwirkung am Frosche herbeizuführen. Von den Scopoleïnen zeigt das Cinnamylscopolin weitaus die stärkste centrale Wirkung; schon Gaben von 0,5 cg rufen eine leichte Grosshirnnarkose hervor, nach Gaben von 1—2 cg macht sich neben deutlicher Narkose eine ausgesprochene Steigerung der Reflexerregbarkeit bemerkbar, so dass schon durch leichte Erschütterung Tetanus ausgelöst wird. Der auch durch sehr starke Erschöpfbarkeit des Rückenmarkes charakterisirte Zustand erinnert ein wenig an das tetanische Stadium der Morphinwirkung am Frosche, doch geht die Wirkung schon nach 1/2 Stunde vorüber. Nach grösseren Dosen (5 cg) Cinnamylscopolin tritt schon nach 3 Minuten complete Lähmung ein, die sich durch den Ausschaltungsversuch einer Extremität als central bedingt erweisen lässt. Ganz ähnlich, nur in gleicher Gabe weit schwächer, wirkt Benzoylscopolin; auch geht das Stadium der gesteigerten Reflexerregbarkeit hier rascher vorüber. Acetylscopolin ruft in der Gabe von 5 cg nur Narkose ohne deutlich gesteigerte Reflexerregbarkeit hervor.

Am Warmblüter lassen sich durch keine der untersuchten Substanzen in subcutan einverleibten Gaben bis zu 0,12 g an Katzen und Kaninchen ausgesprochene Allgemeinerscheinungen erzielen. Von den peripheren Wirkungen, deren Vergleich mit denen des Atropins und Scopolamins Interesse darbot, unterzogen wir die Wirkung auf die Pupille, auf Speichelsecretion und Darmbewegungen am Warmblüter, die Beeinflussung des Herznervensystems an Kalt- und Warmblütern einer eingehenden Untersuchung.

Die Pupillenweite wurde durch keine der Verbindungen beeinflusst, auch nicht bei Instillation der Körper in Substanz in den Conjunctivalsack von Katzen. Die periphere Wirkung des Scopolamins auf die Pupille fehlt also ohne Zweifel sowohl seiner Muttersubstanz, dem Scopolin, als auch den untersuchten künstlichen Scopoleïnen.

Um über die Wirkung auf die Secretionen ein orientirendes Urtheil zu gewinnen, wurde an Kaninchen, die in geeigneter Seitenlage gefesselt waren, so dass der Speichel bequem aufgefangen werden konnte, durch Pilocarpin eine Hypersecretion erzeugt, und sodann intravenös die zu untersuchende Substanz beigebracht. Es zeigte sich, dass die in den ersten 5—10 Minuten steil ansteigende Curve der Speichelabsonderung nach Pilocarpin in ihrem weiteren, allmählich abklingenden Verlaufe durch die Scopoleïne nicht beeinflusst wurde. Ein Versuchsbeispiel mag folgen:

Versuch 1. Mittelgrosses Kaninchen. Linke Vena jugularis mit Cantile armirt.

Zeit	Speichelmenge in ccm	In Zahl der Min.	Bemerkungen
4 h 28 m	—	—	1 cg Pilocarpin intravenös.
	2,8	10	
4 h 40 m	—	—	2 cg Scopolinum intravenös.
	1	8	
4 h 48 m	—	—	0,5 cg Cinnamylscopolinum nitricum intravenös.
	1,8	10	
5 h 1 m	—	—	1 cg Atropin intravenös.
	0	—	

Wie die periphere Wirkung auf die Pupillen, so fehlt den untersuchten Scopoleïnen somit auch die Wirkung des Scopolamins auf die Secretionen.

Die Versuche zur Untersuchung der Darmwirkung wurden an Kaninchen in der seit den Arbeiten von Braam-Houkgeest üblichen Weise angestellt. In Urethannarkose wurde nach Einführung einer Canüle in eine Jugularvene der Bauchschnitt bis auf das Peritoneum geführt, das aufgespannte Thier in ein auf 38° erwärmtes, 0,7 Proc. Kochsalz haltendes Bad gebracht und nun erst, um jede Darmreizung durch Abkühlung oder Austrocknung auszuschliessen, das Peritoneum eröffnet.

Dabei zeigten nach Injection von 1—2 cg Cinnamylscopolin die normalen Pendelbewegungen [1]) des Darmes eine im Hinblicke auf die Zahl nur ganz geringe, bezüglich der Energie aber recht bedeutende Zunahme. Wurde mit der Dosis weiter gestiegen bis 3 cg, so nahmen die Bewegungen wieder ab und hörten schliesslich fast völlig auf. Auffallend war dabei insbesondere, dass während der Cinnamylscopolinwirkung nur der Dünndarm Bewegungen zeigte, während Dickdarm und Processus vermiformis sich vollkommen ruhig verhielten.

In keinem der Versuche gelang es — ein wesentlicher Unterschied von der Wirkung kleiner Atropingaben [2]) —, Contractionen der Darmmusculatur auch am Colon auszulösen. Dass die Wirkung des Cinnamylscopolins thatsächlich von der des Atropins grundsätzlich verschieden ist, geht aber auch aus dem weiteren bedeutungsvollen

1) Pohl, Ueber Darmbewegungen und ihre Beeinflussung durch Gifte. Erste Mittheilung. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXIV. S. 87.

2) Hagen, Ueber die Wirkung des Atropins auf den Darmkanal in Hinsicht auf die Behandlung eingeklemmter Unterleibsbrüche mit Belladonna oder Atropin. Inaug.-Diss. Strassburg 1890.

Umstande hervor, dass Muscarin den nach grossen Gaben Cinnamylscopolin eintretenden Stillstand der Darmbewegungen prompt aufhebt [1]), und derselbe dann wieder durch Atropin herbeigeführt wird.

Aus dieser Thatsache, dass nach Stillstand der Darmbewegungen nach Cinnamylscopolin Muscarin wirksam bleibt, geht mit grösster Wahrscheinlichkeit hervor, dass die Wirkung des Cinnamylscopolins auf den Darm an einem anderen Angriffspunkte einsetzen dürfte als die des Atropins, und dass somit die Verschiedenheit in der Wirkungsweise dieser beiden Substanzen nicht quantitativ, sondern qualitativ ist.

Versuch 2. 1800 g schweres Kaninchen. Urethannarkose. Bauchschnitt. Darmwand zeigt normale Reaction auf Reiz durch Chlornatrium und Chlorkalium.

Zeit	Zahl der Pendelbewegungen pro Min.	Bemerkungen
11 h 48 m	18	
11 h 50 m	—	0,2 cg salpetersaures Cinnamylscopolin.
11 h 52 m	18	0,4 cg Cinnamylscopolin.
11 h 53 m	—	Deutliche Verstärkung der Pendelbewegungen am unteren Dünndarme. 0,2 cg Cinnamylscopolin.
11 h 55 m	18	
12 h 3 m	—	Bedeutende Verstärkung der Pendelbewegungen, auch am oberen Dünndarme.
12 h 4 m	—	0,2 cg Cinnamylscopolin.
12 h 10 m	21	Kräftige Pendelbewegungen.
12 h 11 m	—	1 cg Cinnamylscopolin.
12 h 13 m	24	Dickdarm ganz ruhig.
12 h 18 m	22	0,5 cg Cinnamylscopolin.
12 h 21 m	20	Sehr kräftige Pendelbewegungen.
12 h 22 m	—	0,5 cg Cinnamylscopolin.
12 h 27 m	—	Darm an einzelnen Partien eingeschnürt. Bewegungen viel schwächer.
12 h 32 m	—	Fast völliger Stillstand der Darmbewegung, deshalb
12 h 33 m	—	1 ccm Muscarin.
12 h 34 m	—	Schnurförmige Einziehung an Dick- und Dünndarm.
12 h 38 m	—	0,5 cg Atropin.
12 h 41 m	—	Bedeutende Abnahme der Peristaltik. 0,5 cg Atropin.
12 h 44 m	—	Wieder schwache Zunahme der Pendelbewegen, auch am Dickdarme. Wahrscheinlich bedingt durch die beginnende Dyspnoe, die
12 h 48 m	—	zur Erstickung führt.

Von besonderem Interesse war die Beeinflussung der Herzthätigkeit durch die Substanzen und ihr Vergleich mit dem atropinartig wirkenden Scopolamin. Alle vier untersuchten Substanzen heben den Muscarinstillstand des Froschherzens auf; die Aufhebung gleicht aber

1) Nothnagel-Rossbach, Lehrbuch der Arzneimittellehre. 7. Aufl. Berlin 1894. S. 799. Dagegen scheint allerdings Hagen's Versuch XIII zu sprechen.

vielmehr der Wirkung von Physostigmin, Campher und besonders der von Gottlieb[1]) bei einer Reihe von Tropeïnen kürzlich beschriebenen Wirkung auf das muscarinisirte Froschherz als einer wahren Atropinwirkung.

Bei Wiederbeginn der Herzcontractionen erfolgen dieselben oft in Gruppen, die von diastolischen Pausen unterbrochen werden, und die Vorhöfe beginnen erst längere Zeit (10—15 Minuten), nachdem der Ventrikel schon sehr kräftig arbeitet, an der Herzaction sich allmählich zu betheiligen.

Nach der Injection von Scopolin oder eines seiner Ester erhält also die Herzaction ihren normalen Charakter und die volle Schlagzahl, die sie vor der Muscarinapplication besass, nicht wieder, der Charakter der Hemmung bleibt bestehen, was sich besonders in der Dauer und Breite der Diastole äussert, bis er durch eine ganz geringe Atropindosis dauernd beseitigt wird. Es liegt nahe, wie bei den so nahe verwandten Tropeïnen auch hier anzunehmen, dass es sich um eine indirecte Beeinflussung des Hemmungsstillstandes handelt.

Einige Versuchsprotokolle werden diese Bemerkungen erläutern:

Versuch 3. Aufhebung des Muscarinstillstandes durch Scopolin.
Mittelgrosse Esculenta. Herz freigelegt.

Zeit	Pulszahl pro Min.	Bemerkungen
5 h 38 m	40	
5 h 40 m	—	Muscarin: 2 Tropfen in die Nähe des Herzens gebracht.
5 h 52 m	0	Diastolischer Stillstand.
5 h 53 m	—	2 cg Scopolin in Schenkellymphsack.
6 h 1 m	3	Nur der Ventrikel contrahirt sich, Vorhöfe unbetheiligt.
6 h 2 m	6	Diastole breit.
6 h 6 m	8	
6 h 8 m	12	In 2 Gruppen.
6 h 12 m	8	
6 h 13 m	13	Gruppenbildung.
6 h 16 m	17	Vorhöfe beginnen leise zu schlagen.
6 h 23 m	14	
6 h 28 m	16	
6 h 30 m	17	Breite Diastole.
6 h 35 m	15	Breite Diastole.
6 h 43 m	16	Breite Diastole.
6 h 50 m	18	
6 h 53 m	—	1 mg Atropin.
6 h 55 m	33	Normale Herzaction.
7 h — m	34	

1) Ueber die Wirkung des Tropins und der Tropeïne. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXVII. S. 218.

Versuch 4. Aufhebung des Muscarinstillstandes durch Benzoylscopolin. Grosse Esculenta. Herz freigelegt.

Zeit	Pulszahl pro Min.	Bemerkungen
5 h — m	50	
5 h 2 m	—	Muscarin in die Nähe des Herzens.
5 h 15 m	10	Nur Ventrikel.
5 h 24 m	—	Stillstand complet.
5 h 32 m	—	Salpetersaures Benzoylscopolin 4 mg in Schenkellymphsack.
5 h 36 m	19	Ventrikel. Breite Diastole.
5 h 41 m	18	
5 h 46 m	19	Vorhöfe schwach betheiligt.
5 h 56 m	22	Kräftige Herzaction.
6 h 8 m	—	1 mg Atropin.
6 h 9 m	37	
6 h 13 m	43	
6 h 20 m	46	Herzaction normal.

Versuch 5. Mittelgrosse Esculenta. Herz freigelegt.

Zeit	Pulszahl pro Min.	Bemerkungen
6 h 20 m	52	
6 h 30 m	—	Muscarin, in die Nähe des Herzens gebracht, führt sofort Stillstand herbei.
6 h 32 m	—	0,5 cg Benzoylscopolinum nitricum in Schenkellymphsack.
6 h 38 m	6	Nur Ventrikel. 2 Gruppen, eine von 5 Pulsen. Breite Diastole.
6 h 40 m	1	Ganz schwache Contraction.
6 h 41 m	4	Eine Gruppe.
6 h 42 m	0	
6 h 43 m	2	
6 h 46 m	9	
6 h 47 m	17	
6 h 48 m	20	
6 h 49 m	15	
6 h 51 m	8	
6 h 53 m	4	
6 h 56 m	16	
7 h — m	17	
7 h 2 m	3	
7 h 4 m	23	
7 h 12 m	14	
7 h 21 m	15	Vorhöfe beginnen leise zu schlagen.
7 h 25 m	20	Vorhöfe schlagen kräftig mit.
7 h 27 m	19	
		Versuch abgebrochen.

Versuch 6. Aufhebung des Muscarinstillstandes durch Cinnamylscopolin. Mittelgrosse Esculenta. Herzfenster.

Zeit	Pulszahl pro Min.	Bemerkungen
4 h 45 m	52	
4 h 46 m	—	Muscarin in die Nähe des Herzens.
4 h 48 m	0	Stillstand des Herzens.

Zeit	Pulszahl pro Min.	Bemerkungen
4 h 52 m	—	2 mg salpetersaures Cinnamylscopolin subcutan.
4 h 58 m	4	Nur Ventrikel contrahirt sich ganz schwach.
4 h 59 m	21	In Gruppen von 4 und 5 Pulsen, zwischen denen längere diastolische Pausen.
5 h 1 m	5	
5 h 2 m	21	Gruppenbildung.
5 h 3 m	6	
5 h 4 m	17	Gruppenbildung.
5 h 6 m	27	Ventrikel contrahirt sich kräftiger.
5 h 7 m	37	
5 h 9 m	39	
5 h 10 m	40	Ventrikel contrahirt sich sehr kräftig. Vorhöfe beginnen schwach zu schlagen.
5 h 14 m	41	Vorhöfe energischer betheiligt.
5 h 18 m	42	
5 h 20 m	41	
5 h 28 m	23	Sehr energische Herzaction. Längere Systolen- und Diastolendauer.
5 h 30 m	24	
5 h 31 m	24	
5 h 34 m	22	Die diastolische Pause nimmt zu.
5 h 36 m	20	
5 h 48 m	19	Diastolendauer verlängert. Diastole breiter.
5 h 56 m	18	
6 h 3 m	—	0,1 mg Atropin.
6 h 4 m	32	Herzaction wird wieder normal.
6 h 5 m	34	
6 h 10 m	35	
6 h 17 m	39	
6 h 24 m	44	
6 h 35 m	45	
7 h 8 m	46	
7 h 13 m	49	
		Versuch abgebrochen.

Die Annahme, dass die beobachtete unvollständige Aufhebung des Muscarinstillstandes nicht auf einer Lähmung der Vagusendigungen, sondern auf einer indirecten Wirkung durch Reizung anderer Elemente im Herzen beruht, würde in dem Nachweise eine Stütze finden, dass ebenso wie der Hemmungsstillstand nach Muscarin auch andere, durch Lähmung des Herzens bedingte Stillstände durch die Reizwirkung behoben werden können. In einer am Williams'schen[1]) Froschherzapparate angestellten Versuchsreihe wurde deshalb versucht, die Herzthätigkeit durch herzlähmende Mittel stark herabzusetzen und durch die Zuleitung von scopoleïnhaltigem Blute wieder zu steigern.

Der Williams'sche Apparat wurde in der von Dreser[2]) angewandten Anordnung benutzt. Um ein rasches und bequemes Maass

1) Ueber die Ursache der Blutdrucksteigerung bei der Digitalinwirkung. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XIII. S. 1.

2) Herzarbeit und Herzgifte. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXIV. S. 221.

für die in jedem Momente geförderte Blutmenge zu haben, die in diesen Versuchen häufig sehr schnellen Veränderungen unterworfen war, wurden nur die Tropfen gezählt, die jeder Puls, resp. jede Pulsgruppe förderte. Der Bruch, dessen Nenner die Pulszahl, und dessen Zähler die Tropfenzahl ist, kann dann als genügend genauer Werth für den Effect der Herzarbeit im betreffenden Momente gelten. Zur besseren Uebersichtlichkeit wurde er dann in einen Decimalbruch verwandelt, der also die Zahl der von einem Pulse geförderten Tropfen bedeutet (Beispielsweise: 4 Pulse fördern immer je 2 Tropfen, der 5. immer 3; dann ist der Effect der Herzarbeit $\frac{4 \times 2 + 3}{5} = \frac{11}{5} = 2{,}2$).

Die zu untersuchende Substanz wurde der durch das herzlähmende Agens vergifteten Innenflüssigkeit zugesetzt und durch kurzdauernde Senkung der Ausflussöffnung das erholende Gift möglichst schnell in Berührung mit dem nicht mehr arbeitenden Herzen gebracht.

Zunächst wurde die Herzthätigkeit durch Chloralhydrat herabgesetzt, um zu untersuchen, ob die dadurch hervorgerufene Lähmung der motorischen Herzganglien durch die Scopoleïne irgendwie beeinflusst wurde. Dies stellte sich nun in der That heraus, so dass, wenn nach Chloralhydrat Benzoylscopolin zur Innenflüssigkeit hinzugesetzt wurde, das Herz sich, allerdings nur ganz vorübergehend, erholte, um dann definitiv in diastolischen Stillstand überzugehen. Während der etwa 2 Minuten andauernden Erholung der Herzaction stieg der Blutdruck, die Pulse wurden häufiger und energischer, das Pulsvolumen nahm zu und dementsprechend auch der Arbeitseffect, was sich in der Zahl der geförderten Tropfen ausdrückte.

Versuch 7. Chloralhydrat-Benzoylscopolin. Grosses Esculentaherz.

Zeit	Pulszahl	Geförderte Menge	Bemerkungen
7 h 15 m	48	1,0	
7 h 20 m	—	—	Chloralhydrat 5 cg innen.
7 h 21 m	—	—	Abscisse steigend.
7 h 22 m	—	—	Chloralhydrat 5 cg innen.
7 h 25 m	32	1,0	
7 h 26 m	30	1,0	
7 h 29 m	26	1,0	
7 h 30 m	—	—	Salpetersaures Benzoylscopolin 1 cg innen.
7 h 32 m	34	—	Abscisse steigend und Pulshöhe zunehmend.
7 h 35 m	0	—	Stillstand complet.

Zur weiteren Analyse der Reizwirkung der Scopoleïne wurde die Herabsetzung der Herzthätigkeit durch ein muskellähmendes Gift und ihre Beeinflussung durch die Scopoleïne untersucht nach der von

Harnack[1]) zur Aufklärung der Physostigminwirkung zuerst benutzten Methode.

Durch Zusatz einer Lösung von neutralem weinsauren Kupferoxydnatrium[2]) wurde der Herzmuskel gelähmt und dann durch Zuführung von Scopolin oder eines seiner Ester wieder zum Schlagen gebracht.

Die Versuche ergaben, nachdem die auch von Harnack betonten Schwierigkeiten der Dosirung des Kupfers überwunden waren, eine vorübergehende Aufhebung des allerdings nicht totalen — die Vorhöfe wenigstens contrahirten sich noch etwas — Kupferstillstandes durch die Scopoleïne, ja es wurde oftmals eine so starke Reizwirkung auf das Herz beobachtet, dass die Pulshöhe und das Pulsvolumen erheblich höher wurde als vor der Kupfergabe. Um so überraschender war es, als bei einer Mehrzahl von Controlversuchen sich herausstellte, dass auch ohne Einwirkung irgend eines Gegengiftes die Kupferlähmung zunächst nur vorübergehend ist, dass sich an sie nach einiger Zeit, etwa 10 Minuten nach Zusatz des Kupfers, ein zumeist ziemlich plötzlich einsetzendes Stadium ausgesprochener Reizwirkung anschliesst mit kräftigen Pulsen, bedeutendem Pulsvolumen und grosser Arbeitsleistung. Dieses Reizstadium der Kupferwirkung, das nicht zu verwechseln ist mit dem schon früher allgemein beobachteten unmittelbar nach der Zuführung der Kupferlösung, dauert aber nur kurze Zeit an und leitet bald zu völligem Stillstande des Herzens, das dann auch mechanisch unerregbar wird, über. Vor dem Eintritte des Stadiums der Reizung konnte in der Mehrzahl der Fälle ein Zeitraum beobachtet werden, in welchem die Pulsfolge durch Auftreten eines ausgesprochenen Pulsus bigeminus oder auch trigeminus unregelmässig wurde. Dabei waren die Pulse eines Pulspaares oft ungleich hoch, so dass z. B. der erste Puls immer kleiner war als der zweite oder umgekehrt.

Eine Beschreibung dieser merkwürdigen Erscheinung, die sich in der überwiegenden Mehrzahl der Versuche am Williams'schen Apparate fand, war bisher in der Literatur nicht aufzufinden, obwohl in der Controverse zwischen Harnack und Luchsinger die Reizwirkungen des Kupfers besonders abgehandelt wurden. Eine ausreichende Erklärung für die beachtenswerthe Erscheinung steht noch aus.

---

1) Harnack u. Hafemann, Pharmakologische Studien am isolirten Froschherzen mit besonderer Berücksichtigung des Atropins und Kupfers. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XVII. S. 156.

2) Harnack, Ueber die Wirkung der Emetica auf die quergestreifte Musculatur. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. III. S. 48.

In der Ueberlegung, dass die Erscheinung darauf vielleicht beruhen könnte, dass die ganze Dosis Kupfer auf einmal zu plötzlich auf das Herz einwirke, wurde die Zuleitung ganz allmählich vorgenommen. Jedoch blieb das Stadium der Reizwirkung auch unter diesen Umständen bestehen.

Nach diesem unerwarteten Befunde waren natürlich unsere sämmtlichen bis dahin angestellten Versuche nicht mehr als beweiskräftig anzusprechen. Damit wuchsen aber auch die Schwierigkeiten der Versuchsanordnung ganz bedeutend, denn um jede Eigenwirkung des Kupfers auszuschliessen, musste die Substanz erst nach dem Reizstadium gegeben werden, und dann ist der Herzmuskel augenscheinlich schon so geschädigt, dass das Wiederaufleben seiner Leistungsfähigkeit meist nur kurzdauernd und ganz geringgradig ist, nicht nur bei unseren verhältnissmässig schwach wirksamen Substanzen, sondern auch bei energischer angreifenden, wie selbst Physostigmin.

In den folgenden Versuchen wurde nun der Hauptwerth auf die Veränderungen des Arbeitseffectes und des Pulsvolumens gelegt, während auf die Veränderungen der Pulszahl im Hinblicke darauf, dass nach den am blossgelegten Froschherzen gewonnenen Erfahrungen keine bedeutendere Veränderung der Pulszahl eintrat, weniger Rücksicht genommen wurde.

Versuch 8. Kupfer-Scopolin. Esculentaherz.

Zeit	Pulszahl pro 1/2 Min.	Pulsvolumen in cm	Geförderte Menge	Bemerkungen
4 h 55 m	27	3,0	2,25	
4 h 56 m bis 5 h 2 m	27	3,5	2,50	Zuleitung von 0,5 ccm weinsaurem Kupferoxydnatrium innen (3 mg CuO).
5 h 3 m	—	3,0	2,20	
5 h 5 m	29	2,9	2,09	
5 h 7 m	26	2,5	2,0	
5 h 11 m	—	2,3	1,75	Pulsus bigeminus.
5 h 12 m	11	4,8	3,0	Stadium der Reizwirkung. Breiter Gipfel.
5 h 13 m	—	—	—	Mittelstellung des Ventrikels, von stärkeren Diastolen unterbrochen.
5 h 15 m	—	0,7	0,5	
5 h 16 m	—	—	—	2 cg Scopolin innen.
5 h 17 m	—	1,7	0,7	
5 h 18 m	—	0,8	0,83	
5 h 19 m	—	0,5	0,5	
5 h 21 m	—	1,2	1,0	
5 h 22 m	9	4,5	3,0	Energische Systole, lange Herzpause.
5 h 24 m	—	2,6	2,0	
5 h 25 m	—	2,0	1,0	
5 h 27 m	—	1,0	2,0	

Zeit	Puls-zahl pro 1/5 Min.	Puls-volumen in cm	Geförderte Menge	Bemerkungen
5 h 29 m	—	—	—	Diastolischer Stillstand, sofort Zusatz von 3 mg Physostigmin innen, aber ohne Wirkung.
5 h 30 m	—	—	—	Herz mechanisch unerregbar.

Versuch 9. Kupfer-Scopolin. Esculentaherz.

Zeit	Puls-volumen in cm	Geförderte Menge	Bemerkungen
6 h 44 m	2,8	1,67	
6 h 46 m	2,5	1,75	
6 h 49 m bis 6 h 53 m	—	—	Zuleitung von 0,5 ccm weinsaurem Kupferoxydnatrium innen.
6 h 53 m	2,3	1,67	
6 h 55 m	0,2	0,1	Kein Pulsvolumen mehr geschrieben. Schwache Vorhofscontractionen, Ventrikel steht still.
6 h 57 m	0,2	0,05	
7 h 2 m	—	—	Völliger Stillstand.
7 h 5 m	—	—	1 cg Scopolinum innen.
7 h 6 m	0,8	1,0	Ganz kleine Pulse geschrieben, Ventrikel contrahirt sich mit.
7 h 7 m	1,1	1,0	
7 h 8 m	0,6	0,2	
7 h 10 m	0,7	0,5	
7 h 11 m	0,3	0,1	
7 h 13 m	0,2	0,04	
7 h 15 m	0,1 ?	0	Völliger Stillstand. Herz mechanisch unerregbar.

In diesem Versuche war das Stadium der Reizwirkung durch Kupfer mit den grossen, regelmässigen Pulsen nicht wahrzunehmen. Sehr anschaulich in dieser Beziehung ist dagegen der folgende Controlversuch.

Versuch 10. Herzlähmung durch Kupfer. Esculentaherz.

Zeit	Puls-volumen in cm	Geförderte Menge	Bemerkungen
4 h 18 m	2,3	2,0	
4 h 26 m	3,0	—	
4 h 27 m	—	—	0,5 ccm Kupferlösung.
4 h 28 m	1,7	—	
4 h 31 m	1,8	1,33	
4 h 32 m	1,7	1,25	
4 h 35 m	1,7	1,33	
4 h 38 m	—	—	Unregelmässigkeit der Pulse.
4 h 40 m bis 4 h 43 m	4,7	—	Grosse Pulsationen, ziemlich regelmässig.
4 h 43 m	2,4	1,3	

Zeit	Puls-volumen in cm	Geförderte Menge	Bemerkungen
4 h 44 m	1,8	1,2	
4 h 46 m	0,8	0,33	
4 h 48 m	0,5	0,17	
4 h 51 m	2,3	1	
4 h 55 m	2,8	0	
4 h 59 m	1,8	0	
5 h 3 m	0	0	Stillstand complet. Herz mechanisch unerregbar.

Durch diese Versuche erscheint erwiesen, dass auch die durch lähmende Gifte herabgesetzte Herzthätigkeit durch die Wirkung des Scopolins und der Scopoleïne gesteigert wird, dass den Substanzen somit eine Reizwirkung auf das Herz zukommt. Hingegen gestatten die Versuche keine eindeutige Entscheidung, ob sich diese Reizwirkung auf den Herzmuskel oder auf gangliöse Elemente des Herzens bezieht. Nach dem ganzen Verhalten der Substanzen und der nahen Analogie, in der ihre Wirkung zu der der Tropeïne steht, erscheint aber die Annahme nicht unbegründet, dass es sich bei den Scopoleïnen wie bei den Tropeïnen um eine Reizwirkung auf die motorischen Ganglien des Herzens handelt.

Um die Veränderung der Herzthätigkeit durch die Substanzen näher zu verfolgen, als es bei einfacher Beobachtung gelingt, wurden auch die Veränderungen in der Contractionsenergie und Contractionsdauer des Ventrikels mittelst der Engelmann'schen [1]) Suspensionsmethode graphisch registrirt und mit denen der ganz ähnlich wirkenden Tropeïne verglichen.

Um die störende Verschiebung des Ventrikels bei Bewegungen des aufgespannten Thieres zu vermeiden, wurde der Ventrikel nach der Angabe von Kaiser [2]) durch eine in der Nähe der Atrioventriculargrenze durch den Ventrikel quer hindurch geführte Nadel, die durch eine geeignete Vorrichtung festgestellt wurde, fixirt. Die Contractionen des so von den Bewegungen der übrigen Herzabschnitte unabhängigen Ventrikels wurden auf die berusste Trommel eines Kymographions durch den Schreibhebel übertragen. Eine Austrocknung des Herzens wurde durch Benetzung mit 0,6 proc. Kochsalzlösung hintangehalten, was aller 3 Minuten geschah. Es wurden nun Versuche in zweierlei Anordnung angestellt: bei der einen Gruppe wurde das Herz durch

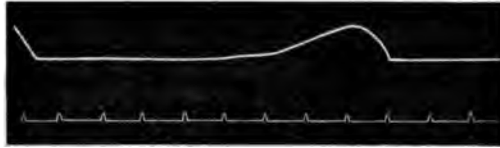
1) Beobachtungen und Versuche am suspendirten Froschherzen. Pflüger's Archiv. Bd. LII. S. 368.

2) Ueber die Ursachen der Rhythmicität der Herzbewegungen. Zeitschrift f. Biologie. Bd. XXXII. Heft I. S. 1.

subcutane Injection der Harnack'schen Kupferlösung vergiftet und dann durch Scopolin oder Tropin erholt. In der anderen Gruppe von Versuchen wurden die Veränderungen, die die Pulscurve des unvergifteten Herzens durch Scopolin und seine Ester und durch Tropin erfährt, untersucht.

Die beigegebenen Curven, die durch diese Versuche gewonnen wurden, zeigen aufs deutlichste die Wirkung der Substanzen. Am mit Kupfer vergifteten Temporariaherzen bewirkt sowohl Scopolin als Tropin eine Erhöhung der durch das Kupfer niedriger gewordenen

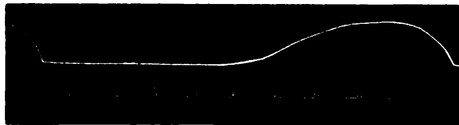
Curve I.



25 Min. nach Injection von 0,3 ccm Kupferlösung.



4 Min. später, 1 Min. nach Injection von 3 cg Tropin.



17 Minuten später.



25 Minuten später.

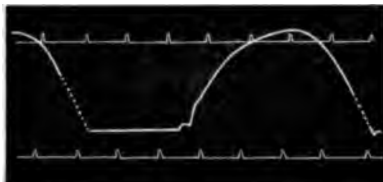
Pulscurve, was einer stärkeren Axenverkürzung des contrahirten Ventrikels entspricht. Gleichzeitig ist eine Verlängerung der Contractionsdauer ersichtlich, die sich in der Curve durch Verbreiterung des Gipfels ausdrückt. Nach einiger Zeit geht die Reizwirkung vorüber, und das Herz kommt zum völligen Stillstande. Die Curve I zeigt diese Verhältnisse für das Tropin.

Ganz ähnlich gestaltet sich die Veränderung der Pulscurve am unvergifteten Temporariaherzen. Hier bewirkt sowohl das Tropin als auch das Scopolin nebst den drei untersuchten Estern desselben zumeist keine Erhöhung der Abscisse, sondern nur eine Verbreiterung

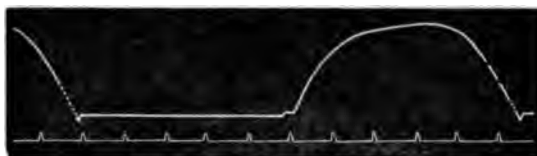
6*

des Gipfels, also nicht eine Verstärkung, sondern eine Verlängerung der Dauer der Systole. Allmählich nimmt die Pulshöhe mehr und mehr ab, das Herz wird also bei längerer Dauer der Vergiftung durch weitergehende Resorption der Substanzen geschädigt.

Curve II.

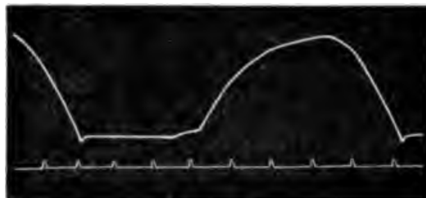


Pulscurve vor der Vergiftung.



6 Min. später, 3 Min. nach Injection von 2 cg Scopolin.

Curve III.



Pulscurve vor der Vergiftung.



11 Min. später, 7 Min. nach Injection von 1 cg Acetylscopolin.

Auch durch diese Versuchsreihe scheint ein Unterschied von der Wirkung kleiner Atropindosen erwiesen zu sein, denn die von Harnack und Hafemann beobachtete erregende Wirkung ganz kleiner Atropinmengen auf das Froschherz wurde nur wahrgenommen, wenn sich lähmende Einflüsse auf das Herz bemerkbar machten.[1]) Dies ist

1) Harnack und Hafemann, l. c. S. 156.

bei den Scopoleïnen nicht der Fall: denn auch am nichtsuspendirten, sondern nur freigelegten Temporariaherzen, wo doch jeder lähmende oder auch nur schädigende Einfluss ausgeschlossen werden konnte, ist die Verlängerung der Ventrikelsystole ganz deutlich zu erkennen. Die Curven II—III sind Beispiele für das eben Gesagte.

Nach diesen Versuchen muss die Einwirkung des Scopolins und der untersuchten Scopoleïne auf das Herz als eine Reizwirkung bezeichnet werden, die sich ganz wie beim Tropin und einer Reihe von Tropeïnen durch Verlängerung der Systolendauer charakterisirt. Ungezwungen wird man auch die Beeinflussung des muscarinisirten Froschherzens auf diese Reizwirkung beziehen. Die Annahme einer lähmenden Wirkung auf die Hemmungsapparate im Herzen erscheint unnöthig und hat um so weniger Wahrscheinlichkeit für sich, als auch am Warmblüter wie die anderen peripheren Wirkungen des Scopolamins auch die auf die Erregbarkeit der Vagusenden vermisst wird.

Nach Injection des Scopolins und der Scopoleïne in die Blutbahn blieb bei Kaninchen der Vagus gut reizbar, während danach geringe Mengen Atropin sofort die Wirksamkeit des Vagusreizes sistiren, was Ernst[1]) auch für das Scopolamin nachgewiesen hat.

Ferner zeigt sich, dass der Blutdruck, am deutlichsten beim Cinnamylscopolin, weniger ausgesprochen auch bei den anderen Scopoleïnen etwas ansteigt. Dies lässt sich vielleicht am einfachsten durch die am Froschherzen constatirte Reizwirkung auf das Herz erklären, wenn auch die Möglichkeit, dass es sich wie beim Scopolamin um Reizung des Vasomotorencentrums handelt, nicht ganz von der Hand gewiesen werden kann, jedenfalls war das Vasomotorencentrum am Schlusse der Versuche durch Erstickungsblut noch gut reizbar.

Bei dem unter dem Einflusse des Benzoylscopolins stehenden Kaninchen war zu bemerken, dass der Blutdruck bei Vagusreiz erheblich weniger absinkt als vorher (37 gegen 24,5 mm Hg); trotzdem ist der Unterschied von der Vagusreizung nach Atropininjection nachher so deutlich, dass man weit eher auch hier an eine directe Reizwirkung aufs Herz denken könnte. Ganz ähnlich verhält sich das Acetylscopolin.

Dagegen war eine Erhöhung der Pulsfrequenz nur beim Scopolin selbst und auch da nur bei höheren Dosen (5 cg) wahrzunehmen

1) l. c. S. 38.

(von 174 auf 204), während sie nach Atropingabe ganz deutlich eintrat (siehe Versuch 12).

Einige Versuchsprotokolle werden diese Verhältnisse veranschaulichen.

Versuch 11. Mittelgrosses Kaninchen. Rechte Carotis mit Manometer verbunden, Cantile in der linken Vena jugularis.

Zeit	Blutdruck	Pulszahl in 10 Sec.	Bemerkungen
5 h 32 m	118,0	42	
5 h 46 m	—	—	Rechter Vagus präparirt und durchschnitten.
5 h 55 m	116,5	45	
5 h 56 m	24,5	10	Rechter Vagus 10 Secunden lang gereizt bei Rollenabstand 30 cm.
6 h 5 m	111,5	45	
6 h 7 m bis 6 h 10 m	—	—	2 cg salpetersaures Benzoylscopolin in linke Jugularvene.
6 h 15 m	112	44	
6 h 18 m	37	10	Rechter Vagus gereizt wie oben.
6 h 20 m	—	—	2 cg Benzoylscopolin intravenös.
6 h 25 m	109,5	44	
6 h 26 m	26	9	Rechter Vagus 10 Secunden gereizt. Rollenabstand 35 cm.
6 h 35 m bis 6 h 50 m	—	—	2 cg Atropin intravenös.
7 h 5 m	105,5	41	
7 h 7 m	81	18	Rechter Vagus wie vorher gereizt.
7 h 10 m	—	—	0,5 cg Atropin.
7 h 15 m	106	46	Rechter Vagus wie vorher gereizt. Versuch abgebrochen.

Versuch 12. Mittelstarkes Kaninchen.

Zeit	Blutdruck	Pulszahl in 10 Sec.	Bemerkungen
5 h 28 m	100	41	
5 h 45 m	—	—	Wegen mangelhafter Erregbarkeit des durchschnittenen rechten N. vagus wird der linke präparirt und durchschnitten.
5 h 47 m	111	29	
5 h 49 m	54	12	Linker Vagus gereizt. Rollenabstand 30. 10 Secunden.
5 h 50 m bis 5 h 54 m	—	—	2 cg Scopolinum.
5 h 56 m	109,5	34	
6 h — m	113,25	30	
6 h 2 m	45	8	Linker Vagus. Rollenabstand 30. 10 Secunden.
6 h 3 m	102	32	
6 h 8 m bis 6 h 17 m	—	—	1 cg Atropin.
6 h 18 m	99	37	
6 h 20 m	93,25	38	Linker Vagus. Rollenabstand 30. 10 Secunden. Versuch abgebrochen.

Versuch 13. Mittelgrosses Kaninchen.

Zeit	Blutdruck	Pulszahl in 10 Sec.	Bemerkungen
5 h 33 m	70	28	
5 h 36 m	38	17	Rechter Vagus. Rollenabstand 25. 10 Secunden gereizt.
5 h 38 m	72	30	
5 h 45 m	—	—	2 cg Cinnamylscopoleïn.
5 h 46 m	95	29	
5 h 48 m bis 5 h 50 m	—	—	1 cg Cinnamylscopoleïn.
5 h 52 m	95	30	
5 h 56 m	—	—	1 cg Cinnamylscopoleïn.
5 h 58 m	103,5	31	
6 h 2 m	33	13	Rechter Vagus. Rollenabstand 25. 10 Secunden.
6 h 5 m	83	29	
6 h 8 m	110	30	Krampfartige Bewegung.
6 h 9 m	24	13	Vagus gereizt. Rollenabstand 25. 10 Secunden.
6 h 11 m	—	—	1 cg Cinnamylscopoleïn.
6 h 12 m	83	30	
6 h 13 m bis 6 h 18 m	—	—	Krämpfe auf Reiz (Anblasen). Rasche Ermüdbarkeit während des Krampfes.
6 h 21 m	52	16	Vagus gereizt. Rollenabstand 25. 10 Sec.
6 h 28 m	82	29	
6 h 32 m	—	—	1 cg Atropin.
6 h 33 m	53	32	
6 h 35 m	49,5	33	Vagus gereizt. Rollenabstand 25. 10 Secunden.

Wie in der chemischen Gruppe der Tropeïne die peripheren Wirkungen des Atropins nur wenigen Gliedern zukommen, lassen sich demnach unter den bisher untersuchten Scopoleïnen nur beim Scopolamin atropinartige Wirkungen beobachten. Soweit die Untersuchungen reichen, scheinen ferner diese peripheren Wirkungen auf Pupillen, Vagusendigungen und Speichelsecretion stets miteinander aufzutreten oder gleichzeitig zu fehlen.

Die gefundenen Ergebnisse lassen sich folgendermaassen kurz zusammenfassen:

Die hier untersuchten Scopoleïne und das Scopolin beeinflussen im Gegensatze zum Scopolamin am Warmblüter weder die Pupille, noch die Speichelsecretion und haben auch auf die Vagusendigungen im Herzen keine lähmende Wirkung.

Sie heben den Muscarinstillstand des Froschherzens unvollständig auf. Da sich gleichzeitig eine Verstärkung und Verlängerung der Systole am normalen und am mit Kupfer vergifteten Froschherzen nachweisen lässt, so dürfte diese Aufhebung des Muscarinstillstandes auf eine Reizwirkung der Substanzen — wahrscheinlich auf eine Erregung der motorischen Herzganglien — bezogen werden.

Den untersuchten Scopoleïnen kommt sämmtlich eine narkotische Wirkung auf Frösche zu.

VI.

Aus dem pharmakol. Institut von Prof. v. Schroeder in Heidelberg.

Ueber das Verhalten einiger Salicylsäureester im Organismus.

Von

St. Bondzyński.

Der Gedanke, wirksame Körper mit anderen mehr oder weniger indifferenten, sich unter bestimmten Umständen wieder abspaltenden Verbindungen gepaart in der Therapie anzuwenden, hat seit der Einführung von Salol durch Nencki und Sahli vielfache Berücksichtigung gefunden. Gerade die Salicylsäure wurde zum Ausgangspunkte analoger Bestrebungen, die eine Reihe von neuen Salicylderivaten zu Tage gefördert haben, welche zum Theile auch therapeutische Anwendung fanden. Es wäre geboten, für die ärztliche Auswahl in dieser Gruppe verwandter Mittel physiologisch-chemische Grundlagen zu gewinnen, welche auch zur Richtschnur bei weiteren Bestrebungen dieser Art werden könnten. Dass an der Hand von chemisch-physiologischen Experimenten auch hier klinische Erfolge zu erwarten sind, beweist gerade das Beispiel von Salol. Um so überraschender ist es, dass die Untersuchung von Nencki und seiner Schüler [1]), wenn man von einer späteren Arbeit von Baas absieht, als die einzigen quantitativen Versuche in dieser Richtung zu betrachten sind.

Wir hatten uns vorgenommen, einige nahe verwandte Ester der Salicylsäure auf ihr Verhalten im Organismus quantitativ zu untersuchen, und zwar

das Aethylsalicylat,
das Aethylensalicylat und
das Salicylsäureglycerid

in erster Reihe, woran sich eine Untersuchung eines chlorsubstituirten Monoglycerides, des Salicylsäuredichlorhydrinesters, anschloss.

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XX. S. 367; M. Lesnik, Ebenda. Bd. XXIV. S. 167.

Die Spaltung und Resorption dieser Verbindungen wurde in der Weise verfolgt, dass nicht nur Bestimmungen der in den Harn übergegangenen Salicyl-, resp. Salicylursäure geschahen, sondern auch die Faeces auf den etwa unresorbirten Körper untersucht, und der letztere womöglich darin bestimmt wurde.

Wir haben den oben genannten Versuchen einen solchen mit salicylsaurem Natrium vorangeschickt, um das Verhalten der Salicylsäureester mit dem der freien Salicylsäure in einer Reihe vergleichen zu können. Versuche mit salicylsaurem Natrium wurden früher von Ug. Mosso[1]) ausgeführt, und wir möchten gleich bemerken, dass unsere Beobachtungen diejenigen von Mosso durchaus bestätigen. Vorerst aber musste eine Methode der Salicylsäurebestimmung geliefert werden.

Für die Bestimmung der Salicylsäure in mehr oder weniger reinen Lösungen haben Messinger und Vortmann[2]) eine Methode vorgeschlagen, welche auf der Bildung von unlöslichen Jodsubstitutionsproducten beruht. Aus den thierischen Excreten lassen sich aber so reine Salicylsäurelösungen kaum gewinnen. Ein Versuch, dies durch Abdestilliren der Salicylsäure zu erreichen, führte nicht zum Ziele; da Salicylsäure als mit Wasserdämpfen nicht leicht flüchtig sich erwies.

In einem Versuche liessen sich von 1,8645 g Salicylsäure nach längerer Destillation und Uebertreiben von 1 1/2 Liter Wasser nur 0,5326 g (also etwa 28 Proc.) im Destillate nachweisen (durch Titration). In einem anderen Falle, wo 1,7663 g Salicylsäure in 1000 ccm 20 Proc. Schwefelsäure gelöst (bekanntlich soll die Gegenwart von Mineralsäuren die Flüchtigkeit mancher organischer Säuren befördern) und von der Lösung 700 ccm mit Wasserdämpfen übergetrieben wurden, gingen nur 0,5175 g (oder 29 Proc.) in das Destillat über. Auch mit Zusatz von Alkohol wurden bei der Destillation nicht bessere Resultate erreicht. Wir theilen diese negativen Ergebnisse mit, da die ausserordentlich leichte Flüchtigkeit der Phenole jeden Versuch der Bestimmung derartiger Körper mit der Trennung durch Destillation zu beginnen nahe legt.

Für die Salicylsäurebestimmung im Harne lag eine Methode von U. Mosso (l. c.) vor. Dieselbe wurde auf die Fällbarkeit der Salicylsäure, sowie Salicylursäure mit basischem Bleiacetate begründet. Der Harn wird, nach Ug. Mosso, mit neutralem, das Filtrat von der erzeugten Fällung mit basischem Bleiacetate gefällt. Aus dem

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXVI. S. 267.
2) Berichte d. Deutschen chem. Gesellsch. Bd. XCIII (1890). S. 2753.

letzten Niederschlage durch Zerlegen und Extraction der erhaltenen Lösung mit Essigäther wurde Salicylsäure und Salicylursäure dargestellt und gewogen. Bekanntlich erzeugen die beiden genannten Fällungsmittel in einem normalen Menschenharne so reichliche Niederschläge, dass die Verarbeitung grösserer Harnmengen unter Beobachtung quantitativer Cautelen dadurch erschwert wird.

Wir haben daher zur quantitativen Gewinnung der Salicylsäure aus dem Harne das Verfahren von U. Mosso in folgender Weise verändert.

Der Harn wurde bei alkalischer Reaction (Zusatz von einigen Stückchen Natriumhydrat) bis zur Sirupconsistenz eingedampft, der Rückstand vielmals mit Alkohol absol. extrahirt, der Alkohol aus dem Extracte möglichst vollkommen entfernt, das Zurückgebliebene in Wasser gelöst, die Lösung mit Schwefelsäure angesäuert und mit Essigäther extrahirt. Der aus dem Essigätherextracte (I) gewonnene Rückstand wurde nun in wenig Wasser gelöst, die Lösung mit 30 ccm verdünnter Salzsäure (vom spec. Gew. 1,12) versetzt und in einem Kölbchen mit Rückflussrohr[1]) 6 Stunden lang auf dem Wasserbade erwärmt. Diese Lösung haben wir dann wieder mit Aether extrahirt, den Aetherextractrückstand (II) in ammoniakhaltigem Wasser gelöst und unter Zusatz von Ammoniak mit Bleiessig[2]) gefällt. Der Bleiniederschlag wurde auf dem Filter ausgewaschen, durch mehrstündiges Erwärmen mit einer Sodalösung zerlegt, vom Bleicarbonate wurde filtrirt ausgewaschen, bis das Waschwasser keine Salicylsäurereaction mehr gab, das Filtrat eingeengt, mit Schwefelsäure angesäuert und noch einer Extraction (III) mit Aether unterworfen. Dieser Aetherextract lieferte nun die reine Salicylsäure; sie wurde im Kölbchen bei 50—55 ^{0} C. getrocknet und gewogen. So umständlich diese wiederholten Aetherextractionen erscheinen, so geschehen sie doch ohne die geringsten Verluste an Salicylsäure, sowie auch mit grosser Ersparniss von Arbeit und Lösungsmittel und gestalteten sich einfach, als der Apparat von Schwarz[3]) dazu benutzt wurde. Bei der Extraction (I), wo Salicylursäure in Betracht kam, wurde der Apparat 12—18 Stunden lang im Gange gehalten, bei den folgenden genügten 4 Stunden zum vollständigen Ausziehen. Die geringe Menge von Lösungsmittel, die der Aetherextract bildete, liess sich im

1) Wir haben den dazu sehr geeigneten Kugelkühler nach Soxhlet aus Glas benutzt.

2) Bleizucker erzeugte in der neutralen Lösung keinen Niederschlag.

3) Drechsel's Anleitung zur Darstellung physiologisch-chemischer Präparate. S. 30.

Extractionskölbchen leicht verdunsten. In denselben Extractionskölbchen wurde die Zersetzung mit Salzsäure, sowie das Trocknen und Wägen der Substanz vorgenommen. Die Gewichtsconstanz wird beim Trocknen bei der erwähnten Temperatur erreicht, ohne dass etwas Salicylsäure verloren geht. Wie wir uns durch Versuche überzeugt haben, lässt sich reine Salicylsäure bis 70° C. im trockenen, sowie im feuchten Zustande ohne merkliche Gewichtsverluste mehrere Stunden lang im Kölbchen erhitzen; bei 55° C. konnte ein Salicylsäurebrei, welcher mehrere Cubikcentimeter (6—10) Wasser enthielt, ohne Verluste an Salicylsäure zum Trocknen gebracht werden.

Bei der Untersuchung von Koth musste nur auf die einverleibte Substanz Rücksicht genommen werden, denn die im Darme abgespaltene Salicylsäure wird resorbirt. In der That haben wir dieselbe niemals im Kothe gefunden.

Zur quantitativen Gewinnung der Salicylsäure wurde der Koth mit absolutem Alkohol mehrere Male extrahirt, der Alkohol möglichst vollständig aus dem Extracte auf dem Wasserbade entfernt, der Rückstand mit warmem Wasser in den Schwarz'schen Apparat gespült, angesäuert und der Extraction unterworfen; der aus dem Aetherextracte gewonnene Rückstand wurde mit viel Wasser in ein grösseres Gefäss gespült, die im warmen Wasser geschmolzenen Tröpfchen darin umgerührt und nach dem Erkalten die zu halbfesten Kügelchen zusammengeballte fettartige Substanz auf ein Filter gebracht. Sie enthielt neben Fett, freien Fettsäuren und Cholesterin die betreffende Salicylverbindung; denn allen schwerresorbirbaren Salicylestern kommt die gemeinsame Eigenschaft der Unlöslichkeit in Wasser zu. Die mehr oder weniger wasserlöslichen Verbindungen, wie z. B. Salicyläthylat, Salicylamid und Salacetol, werden, worauf wir später noch zurückkommen, vollkommen resorbirt und sind im Kothe nicht zu finden. Das einen Salicylester enthaltende Fett wurde auf dem Filter ausgewaschen, in warmem Alkohol gelöst und unter Zusatz von festem Kali in alkoholischer Lösung verseift; nach dem Eindampfen wurde der seifenartige Rückstand in viel Wasser (etwa 1 Liter) gelöst und kalt mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert — es entstand ein Niederschlag aus Fettsäuren, das Filtrat davon enthielt fast reine Salicylsäure.

Nach der Neutralisation haben wir die Lösung concentrirt, dann angesäuert und im Extractionsapparate mit Aether ausgezogen; die aus diesem Aetherextracte erhaltene Salicylsäure haben wir durch Fällung mit ammoniakalischem Bleiessig weiter gereinigt. Aus der nach der Zersetzung des Bleiniederschlages mit Soda resultirenden

Flüssigkeit haben wir die Salicylsäure durch Extraction mit Aether wieder gewonnen, getrocknet und gewogen. In dieser Weise haben wir aus dem Kothe immer vollkommen weisse, reine Krystalle von Salicylsäure erhalten. Die Prüfung dieser Methoden auf ihre Genauigkeit geschah, indem versucht wurde, eine bekannte Menge Salicylsäure aus dem Harne und Salicylglycerid aus dem Kothe zurückzugewinnen.

Die folgenden Zahlen geben Aufschluss über die Resultate dieser Controle.

Methodische Versuche mit Harn.

Zugesetzte Salicylsäure (in ammoniakalischer Lösung)	Harnmenge in Litern	Die gefundene Salicylsäure	
		in g	in Proc. der zugesetzten Menge
1,4252 g	1	1,4700	103,1
1,3850 g	1	1,3952	100,7
1,5140 g	1½	1,5653	103,3
1,0124 g	2	1,1057	109,2

Methodische Versuche mit Faeces.

Zugesetztes Salicylglycerid in g	Kothmenge in g	Gefundene Salicylsäure in g	Dem zugesetzten Glycerid entsprechende Salicylsäure, ber. in g	Gefundene Salicylsäure in Proc. der zugesetzten
1,6002	95	1,4180	1,4656	96,7
1,4139	355	1,2602	1,2949	97,3

Die bei den Versuchen mit Harn regelmässig beobachteten Fehler in Plus sind auf eine im normalen Harne in geringer Menge vorhandene, mit basischem Bleiacetat fällbare, ätherlösliche, nicht flüchtige Säure zurückzuführen.

Die Experimente in Vivo waren Selbstversuche. Nach der Einnahme eines jeden Salicylpräparates wurde der Harn 48 Stunden lang aufgefangen, die Untersuchung der Faeces [1]) dagegen erstreckte sich auf 7 Tage.

Versuche mit Natriumsalicylat.

2,4780 g Salicylsäure wurden, in Soda gelöst, eingenommen. Die 48stündige Harnmenge betrug 3,200 ccm, die aus dem Harne er-

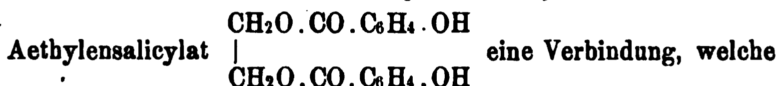
1) Um Zersetzungen beim Aufbewahren zu verhindern, wurden die frischen Faeces stets unter Alkohol gebracht.

haltene Salicylsäure 2,4172, was 97,5 Proc. der eingeführten Menge bedeutet. In den Faeces wurde die Salicylsäure nicht gefunden. In einem anderen Experimente wurde mit der Einnahme von 2,3741 g Salicylsäure (48 stündige Harnmenge = 4,7 Liter) 2,1785 g oder 91,3 Proc. Salicylsäure aus dem Harne zurückgewonnen. Die Faeces enthielten auch diesmal keine Salicylsäure. Das salicylsaure Natrium wird demnach vollkommen resorbirt und während seines Kreislaufes, wie es auch von Mosso früher beobachtet wurde, nicht verbrannt.

Versuch mit Aethylsalicylat.

Aethylsalicylat, eine Flüssigkeit vom Siedepunkte 231° C., wurde in 2 Portionen zusammen in der Menge von 2,9991 g eingenommen und ohne irgendwelche Beschwerden vertragen. Die zur Untersuchung gelangte Harnmenge (von 60 Stunden) betrug 3770 ccm. Es wurden 2,2773 g Salicylsäure aus dem Harne erhalten, was 2,7394 g Aethylsalicylat oder 91,3 Proc. der eingenommenen Menge entspricht. In den Faeces konnte der Salicylsäureäthylester nicht nachgewiesen werden.

Versuche mit Aethylensalicylat.



Aethylensalicylat $\begin{array}{l} CH_2O.CO.C_6H_4.OH \\ | \\ CH_2O.CO.C_6H_4.OH \end{array}$ eine Verbindung, welche von Gilmer[1]) aus Aethylenbromid und salicylsaurem Silber erhalten wurde, konnten wir aus Aethylenbromid und Kaliumsalicylat darstellen. Die zu reagirenden Körper haben wir im Verhältnisse ihrer Molekulargewichte in ein Rohr eingeschmolzen und 2—3 Stunden lang auf 190° erhitzt. Die entstandene feste Masse haben wir in heisses Wasser gebracht; am Boden des Gefässes hatte sich eine ölige Flüssigkeit gesammelt, welche beim Erkalten krystallinisch erstarrte. Aus verdünntem Alkohole umkrystallisirt, hatten die Krystalle den von Gilmer angegebenen Schmelzpunkt (83° C.). Der Körper ist im Wasser und verdünntem Alkali unlöslich, leicht löslich in Alkohol und Aether.

Wir haben in einer Dosis 2,4211 g Aethylensalicylat eingenommen, was keine Störungen des Wohlbefindens zur Folge hatte. Die 48-stündige Harnmenge betrug 2,800 ccm, die im Harne gefundene Salicylsäure 1,0200 g, was einer Spaltung von 1,1530 g Aethylensalicylat oder 47,6 Proc. des Eingenommenen entspricht.[2]) Aus den Faeces

1) Liebig's Annalen. Bd. CXXIII. S. 377.

2) Der Uebergang eines Theiles des Aethylensalicylates in die Faeces legte die Befürchtung nahe, dass auch die Ausscheidung der Salicylsäure in den Harn

wurden 0,4190 g Salicylsäure gewonnen, was einem Uebergange von 0,4736 g oder 19,5 Proc. des einverleibten Aethylensalicylates in den Koth bedeutet.

In einem anderen Falle wurde nach Einnahme von 2,1286 g Aethylensalicylat 0,5162 g Salicylsäure aus dem Kothe erhalten, was 0,5835 g oder 27,4 Proc. unverändert ausgeschiedenem Aethylensalicylat entspricht.

Versuch mit Trisalicylglycerid.

Das Salicylsäuretriglycerid = Trisalicylin ist vor einigen Jahren von P. Fritsch[1]) durch Zusammenschmelzen von Salicylsäuredichlorhydrinester mit salicylsaurem Alkali erhalten worden. Wir haben diesen Körper nach dem Vorgange von Fritsch dargestellt. Der eigens dazu bereitete Salicylsäuredichlorhydrinester wurde in einer offenen Schale mit salicylsaurem Kali 3 Stunden lang im Trockenkasten bei 150° C. erhitzt. Das mit Wasser ausgewaschene Oel, in heissem Alkohol gelöst, fällt zwar beim Erkalten wieder heraus, nach einiger Zeit aber — zuweilen erst nach einigen Tagen — erstarrt es krystallinisch, worauf sich Sterne und Büschel aus Krystallnadeln ausscheiden. Das Umkrystallisiren des einmal zu Krystallen erstarrten Präparates gelang leichter. Das zur Untersuchung angewandte zeigte den Schmelzpunkt 78° C. (von Fritsch ist der Schmelzpunkt 79° C. angegeben worden).

Die Elementaranalyse bestätigte die obige Zusammensetzung.

0,4971 g Substanz gaben 1,1598 g CO_2 und 0,2041 g H_2O.

gef. 63,44 Proc. C	für die Formel $C_{24}H_{20}O_9$	63,71 Proc. C
4,56 Proc. H	berechnet:	4,42 Proc. H.

Die Reinheit des zu Versuchen angewandten Präparates wurde noch durch Verseifen desselben controlirt:

1,8265 g des Glycerides mit 50 ccm $^1/_2$ N.-alkoholischen Kali auf dem Wasserbade digerirt und darauf mit $^1/_2$ N.-Salzsäure zurücktitrirt, ergaben 24,16 ccm als die Zahl der Kubikcentimeter des an Säure gebundenen Alkalis, dies entspricht 1,6670 g Salicylsäure, während aus der Formel des Triglycerides sich 1,6707 g Salicylsäure berechnen.

Wir haben 2,0948 g Salicylglycerid eingenommen. Schon die qualitative Prüfung des Harnes liess vermuthen, dass die Verbindung nur wenig resorbirt wurde, der Harn gab nämlich kurze Zeit nach

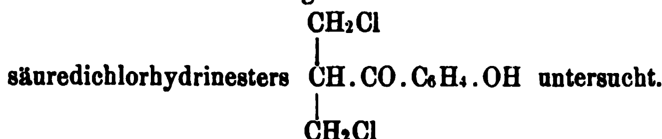
im langsamen Tempo der Bewegung der Kothmassen vor sich gehen könnte; doch die Untersuchung des Harnes von der auf die ersten 48 Stunden folgenden 48stündigen Periode ergab keine wägbare Menge von Salicylsäure.

1) Berichte d. Deutschen chem. Gesellsch. Bd. XXIV (1891). S. 779.

der Einnahme nur eine schwache Bräunung mit Eisenchlorid, und diese auch verschwand sehr bald. Trotzdem war das Resultat der Bestimmung überraschend. Die aus dem 48stündigem Harne (2640 ccm) gewonnene Salicylsäure betrug 0,1676 g, was einer Spaltung von 0,1833 g des Triglycerides oder 8,7 Proc. der ganzen Dosis entspricht. Wie zu erwarten, war der weit grössere Theil 1,8131 g des Trisalicylglycerides — aus 1,6599 g gewogener Salicylsäure berechnet — oder 86,7 Proc. der Gesammtmenge unverändert in den Koth übergegangen. Eine Abschwächung des fäcalen Geruches der Kothmassen liess eine leichte Desinfection des Darmkanales vermuthen.

Versuche mit Salicylsäuredichlorhydrinester.

Im natürlichen Anschlusse an den Versuch mit Trisalicylin haben wir das Verhalten im Organismus des ihm nahe verwandten Salicylsäuredichlorhydrinesters



$$\begin{array}{l} CH_2Cl \\ | \\ CH.CO.C_6H_4.OH \\ | \\ CH_2Cl \end{array}$$

untersucht.

Diese Verbindung ist von P. Fritsch[1]), sowie auch gleichzeitig von Chr. Göttig[2]) erhalten worden. Wir haben dieselbe nach den Angaben der genannten Forscher bereitet. In eine auf dem Wasserbade erwärmte gesättigte Lösung von Salicylsäure in Glycerin (100 g Glycerin sind im Stande, bei Wasserbadtemperatur 38 g Salicylsäure zu lösen) haben wir 24 Stunden lang trockenes Chlorwasserstoffgas eingeleitet. Das ausgeschiedene schwere Oel, mit warmem Wasser ausgewaschen, erstarrt beim Abkühlen zu einem seideglänzenden Krystallkuchen. Die aus Alkohol gereinigten Krystalle schmolzen übereinstimmend mit den Angaben von Fritsch bei 45° C. und gaben bei der Chlorbestimmung:

28,24 Proc. Cl

statt der berechneten 28,45 Proc. Cl

(0,4987 g Substanz lieferten nach dem Carius'schen Verfahren 0,5696 g AgCl).

Auf die Einnahme von 2,2469 g[3]) des Dichlorhydrinsalicylates erfolgte eine Ausscheidung von 1,156 g Salicylsäure im Harne (60stündige Harnmenge 3710 ccm) entsprechend 2,0848 g Dichlorhydrinester und 92,7 Proc. der verabreichten Dosis desselben. Die Untersuchung

1) Berichte d. Deutschen chem. Gesellsch. Bd. XXIV (1891). S 775.

2) Ebenda. Bd. XXIV (1891). S. 508.

3) In zwei halb so grossen Dosen, welche Morgens und Abends des gleichen Tages verabreicht wurden.

der Faeces lieferte 0,1403 g Salicylsäure, woraus sich die in den Koth übergegangene Menge des Salicylsäuredichlorhydrinesters zu 0,2529 g oder 11,2 Proc. der Gesammtmenge berechnet.

Um also die Ergebnisse kurz zu wiederholen: Aethylsalicylat, der einsäurige Ester der Salicylsäure, wird im Darme vollkommen resorbirt, und 91,3 Proc. davon erscheinen im Harne in Form von Salicyl-, resp. Salicylursäure. Anders dagegen verhält sich das zweisäurige Aethylensalicylat, welches zu 19,5—27,4 Proc. unresorbirt unverändert im Kothe ausgeschieden wird und 46,7 Proc. in Form von Salicylursäure im Harne erscheinen lässt. Die schwere Resorbirbarkeit steigt nun bei dem dreifach sauren Ester der Salicylsäure, dem Trisalicylglycerid, so weit, dass der grössere Theil davon, 86,7 Proc., unverändert durch den Darmkanal durchgeht und im Kothe zu finden ist, und nur 8,7 Proc. werden in Form von Salicylursäure im Harne gefunden.

Der Salicylsäuredichlorhydrinester ist einerseits als ein salicylsaurer Ester des chlorsubstituirten Propylalkohols dem Salicylsäureäthylester anzureihen, andererseits aber auch als ein gemischter, dreisäuriger Ester, wo 2 Chloratome als Säureradicale fungiren, zu betrachten. Dem entspricht auch sein Verhalten im Organismus, indem er, diesbezüglich zwischen Aethylsalicylat und Trisalicylglycerid stehend, dem ersten sich ähnlicher verhält, d. h. nur in geringen Mengen zu 11,2 Proc. in den Koth übergeht, während 92,7 Proc. zerlegt im Harne wieder gefunden werden.

Nencki[1]), um die Wirkung des Pancreassaftes und die Vorgänge bei der Fettresorption zu studiren, hat eine Reihe aromatischer Ester auf ihr Verhalten den Verdauungssäften gegenüber untersucht. Darunter befand sich auch das Triglycerid einer aromatischen Säure, das Tribenzoicin. Bei einem Versuche am Menschen ergab sich, dass dieses im Organismus vollständig (zu 97 Proc.) resorbirt, resp. in die Componenten zerlegt wird. Nach Darreichung beim Hunde lässt das Benzoylglycerid, wie Schmiedeberg[2]) fand, Benzoësäure in den Faeces erscheinen, in Uebereinstimmung mit Versuchen von Nencki, welche eine Spaltung desselben Esters bis zu 60 Proc. beim Hunde feststellten.

Aber auch ausserhalb des Thierkörpers lässt sich diese Verbindung durch blosse Digestion mit Pancreas fast vollständig in Glycerin und Benzoësäure zerlegen (Nencki).

Aehnlich verhalten sich nach Nencki der Bernsteinsäurephenolester und Benzoësäurephenolester. Der erste am Menschen,

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XX. S. 367.

2) Grundriss der Arzneimittellehre. 2. Aufl. S. 119 (1883).

der zweite am Kaninchen geprüft, spalteten sich im Organismus vollständig.

Dem gegenüber lautet das Resultat unseres Versuches mit Trisalicylglycerid entgegengesetzt.

Das von Nencki beobachtete abweichende Verhalten des Resorcindisalicylates hat ihn zu der folgenden Bemerkung veranlasst:

„Es wäre voreilig, diese Spaltung als eine allgemeine hinstellen zu wollen.“ Diese Worte finden nun in den Resultaten unserer Versuche eine weitere Berechtigung. Unsere Versuche deuten aber auch darauf hin, dass aus dem Verhalten dieser Ester Schlüsse auf die Verhältnisse bei der Resorption der Fette im Darme nicht zulässig sind.

Wir glauben im Gegentheile, dass zwischen dem Verhalten dieser Ester und dem der Fette ein Unterschied besteht. Während für die Fette es ausser Frage steht, dass sie in Form von flüssigen oder halbflüssigen ungelösten Partikelchen (Emulsion), sei es als Neutralfette oder als Fettsäure, die Darmwand passiren oder passiren können, ist diese Annahme für die meisten dieser Ester, welche feste, in Wasser und verdünntem Alkali unlösliche, kaum emulsionirbare Verbindungen darstellen, kaum zulässig. Nicht einmal für die flüssigen Ester lässt sich diese Möglichkeit ohne weiteres zugeben. Denn die von E. Baumann und Herter[1]) gemachte Beobachtung, dass Salicylsäureäthyl- und Salicylsäuremethylester als solche, d. h. in Form der entsprechenden Aetherschwefelsäuren in den Harn übergehen, lässt sich mit der Löslichkeit dieser Verbindungen im Wasser erklären; das nach der Einnahme ebenfalls in Form einer gepaarten Schwefelsäure im Harne gefundene Salicylamid[2]) ist auch in Wasser löslich. Es ist sehr wahrscheinlich, dass für die meisten dieser Ester die Resorption zugleich die Spaltung im Darme bedeutet.

Einige Salicylverbindungen hat vor einigen Jahren Baas[3]) auf ihre Spaltung im Organismus untersucht, darunter auch das Aethylsalicylat. Seine Versuche wurden am Hunde ausgeführt. Die Bestimmung der Salicyl-, resp. Salicylursäure geschah in der Weise, dass der Harn direkt mit Aether ausgeschüttelt, der Aetherrückstand gewogen und als nur aus Salicylursäure bestehend betrachtet wurde.

Baas hat für die Spaltung des Aethylsalicylates niedrigere Werthe gewonnen (21 Proc.), als dies aus unseren Versuchen hervorgeht, sowie auch einen Uebergang dieses Esters in den Koth angegeben, Unterschiede, welche auf seine nicht vorwurfsfreie Methode der

1) Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. I. S. 253 (1878).

2) Baumann und Herter, l. c.

3) Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. XIV (1890). S. 416.

Bestimmung[1]) der Salicylsäure aber auch auf das verschiedene Verhalten des menschlichen und des Hundeorganismus zurückgeführt werden können.

Die vollständige Spaltung des Aethylsalicylates, die schwere Spaltbarkeit des Aethylensalicylates, besonders aber des Triglycerides, lässt annehmen, dass die mehrfach sauren Salicylsäureester mehrwerthiger Alkohole im Organismus schwerer zerlegbar sind, als die Monosalicylate. Die vorhin erwähnte, von Nencki beobachtete Unresorbirbarkeit des Resorcindisalicylates, mit der leichten Spaltung des Salols verglichen, bietet vielleicht ein Analogon dieses Verhaltens in der Reihe der Phenolester.

Versuch mit Salicylamid.

Die Angabe von Baas (in der vorhin citirten Arbeit), dass das Salicylamid nach der Verfütterung an einem Hunde in den Faeces sich nachweisen lässt, hat uns veranlasst, das Verhalten dieser Verbindung am Menschen zu untersuchen.

Nach der Einnahme von 2,1929 g Salicylamid konnten wir weder Salicylamid, noch Salicylsäure in den Faeces nachweisen. Ebenfalls negativ ist die Untersuchung der Faeces nach der Einnahme einer anderen wasserlöslichen Salicylverbindung, des Salacetols, ausgefallen. Die Salicylverbindungen, welche in Wasser mehr oder weniger löslich sind, werden eben vollkommen resorbirt.

---

1) Methodische Versuche fehlen.

VII.

Aus dem pharmak. Institute von Prof. v. Schroeder in Heidelberg.

Ueber die Wirkung der Nebennierenextracte auf Herz und Blutdruck.

Von

Prof. Dr. R. Gottlieb.
Assistent des Instituts.

(Mit 3 Curven.)

Die Studien über die Physiologie der Nebennieren haben in jüngster Zeit zur Erkenntniss der ungemein energischen Wirkung geführt, welche die intravenöse Injection von Nebennierenextracten auf den Blutdruck der Warmblüter äussert. Diese Wirkung wurde fast gleichzeitig von Szymonowicz und Cybulski[1]) und von Oliver und Schäfer[2]) beschrieben. Sie ist an die Marksubstanz der Nebennieren gebunden und die Untersuchungen von Fraenkel[3]) haben gezeigt, dass die Wirksamkeit der Extracte parallel geht mit dem Auftreten gewisser Farbenreactionen (Grünfärbung mit Eisenchlorid u. s. w.), und das active Princip somit identisch sein dürfte mit einer nur im Marke enthaltenen Substanz, die durch jene eigenthümlichen Farbenreactionen die Aufmerksamkeit der Forscher (Virchow, Arnold) seit Vulpian auf sich gelenkt hat. Eine Isolirung der dialysirenden, in Wasser und wässrigem Alkohol ungemein leicht löslichen Substanz in chemisch-reinem Zustande ist bisher nicht gelungen. Aber schon Fraenkel spricht die Vermuthung aus, dass es sich um ein Derivat des Brenzcatechins handelt, und vor Kurzem gelang es Mühlmann[4]), Brenzcatechin als Spaltungsproduct nachzuweisen.

Die intravenöse Injection der Extracte ruft nun, wie Cybulski und Oliver und Schäfer fanden, an allen Versuchsthieren eine sehr

1) Wiener med. Wochenschr. 1896. Nr. 6. Sitzungsberichte der Akademie d. Wissenschaften in Krakau 1895.

2) Journal of Physiology. Vol. XVIII. 1895.

3) Wiener med. Blätter. 1896. Nr. 14—16.

4) Deutsche med. Wochenschr. 1896. Nr. 26.

intensive, aber dabei auffallend flüchtige Blutdrucksteigerung hervor. Ich benutzte zu meinen Versuchen wässrige Extracte von getrockneten Nebennieren vom Schweine, die ich 1 : 10 Theilen Wasser frisch bereitete, und verwandte hauptsächlich Kaninchen als Versuchsthiere. Etwa 10 Secunden nach der Injection beginnt der Blutdruck plötzlich anzusteigen und erreicht schon nach wenigen Secunden (5—8 Secnuden) sein Maximum (bei Kaninchen meist Werthe um 200 mm Hg), verharrt dann einige Zeit (2—3 Minuten) auf der Höhe und sinkt dann im Verlaufe von 10—15 Minuten allmählich zum anfänglichen Werthe ab. Bei künstlich herabgesetztem Blutdruck konnte ich aber sehr häufig eine viel längere Dauer der Wirkung (bis etwa 30 Minuten) beobachten. Nach dem Ablaufe der Drucksteigerung kann man den Versuch mit dem gleichen Erfolge noch mehrmals wiederholen und dementsprechend auch durch öftere Injection kleinerer Mengen den Blutdruck längere Zeit über der Norm erhalten. Zugleich mit dem Ansteigen des Blutdruckes macht sich eine Pulsverlangsamung geltend, die auf der Höhe der Wirkung in Beschleunigung des Pulses umschlägt; da die Verlangsamung der Pulsfrequenz nach Atropin oder Vagusdurchschneidung ausbleibt, so ist sie auf Beeinflussung des Vaguscentrums zu beziehen (Cybulski, Oliver und Schäfer).

Bei Injection in das Gefässsystem werden die geschilderten Erscheinungen schon durch sehr kleine Mengen, durch wenige Zehntelkubikcentimeter eines wässrigen Extractes 1 : 10 hervorgerufen. Merkwürdiger Weise bleiben aber dieselben Extracte, subcutan injicirt, fast wirkungslos; in meinen Versuchen machte sich nach der 20- bis 40fachen subcutan oder intraperitoneal einverleibten Gabe nur eine geringe Tendenz des Blutdruckes zur Steigerung bemerkbar. Per os sind die Extracte völlig wirkungslos. Diese Unwirksamkeit subcutaner Gaben, sowie die Flüchtigkeit der Wirkung auch bei intravenöser Injection haben die Autoren wohl mit Recht auf eine Zerstörung der wirksamen Substanz in den Geweben schliessen lassen, da auch nach Unterbindung der Nierenarterien die Wirkung ebenso flüchtig bleibt (Cybulski).

Nachweis der Herzwirkung beim Warmblüter.

Kommt die Drucksteigerung durch Nebennierenextracte nun durch centrale Ursache, durch Erregung des vasomotorischen Centrums zu Stande, oder ist sie die Folge peripherer Beeinflussung der Gefässweite und der Herzthätigkeit? Ueber diese Frage nach dem Angriffspunkte der Wirkung herrschte zwischen den beiden grundlegenden Arbeiten

schroffer Widerspruch. Cybulski und Szymonowicz führten die Drucksteigerung auf Erregung des Gefässnervencentrums zurück; da aber Oliver und Schäfer die Blutdrucksteigerung auch nach Halsmarkdurchschneidung eintreten sahen, hielten sie dieselbe mit Recht für peripher. Mehrere Untersucher aus jüngster Zeit, Velich[1], Biedl[2]) und Fraenkel (a. a. O) haben diesen Versuch der englischen Autoren mit dem gleichen Erfolge wiederholt und erhielten nach Halsmarkdurchschneidung auch dann Blutdrucksteigerung, wenn sie durch vorherige Ausbohrung der Medulla und des Rückenmarkes die Betheiligung von unterhalb des Halsmarkes gelegenen Centren ausgeschlossen hatten. Die Drucksteigerung musste sonach durch periphere Ursachen bedingt sein.

Dieselbe physiologische Analyse der Wirkung durch Ausschluss der vasomotorischen Centren lässt sich bekanntlich auch auf unblutigem Wege durch vollständige Lähmung dieser Centren mittelst Chloralhydrat erreichen.[3]) Führt man so lange Chloralhydrat in den Kreislauf ein, bis die Gefässnervencentren sich für den Reiz des Erstickungsblutes unerregbar erweisen, und injicirt dann Nebennierenextract, so tritt stets eine sehr ansehnliche Blutdrucksteigerung von 20—30 mm Hg auf 70—80 mm Hg ein, ein neuerlicher Erstickungsversuch steigert aber den Druck nicht weiter. Eine sehr bedeutende Drucksteigerung tritt demnach auch bei völliger Unerregbarkeit der vasomotorischen Centren ein.

Versuch 1.

Kaninchen 1900 g. Narkose durch 1,4 g Chloralhydrat per os. Tracheotomie. Künstliche Respiration.

Zeit	Mittlerer Blutdruck in mm Hg	Zahl der Pulse in 10 Sec.	Bemerkungen
4 h 53 m bis 5 h 8 m	—	—	Allmähliche Einführung von noch 0,8 g Chloralhydrat in die Vena jugularis.
5 h 8 m	28	34	
5 h 8—9½ m	28—20	12	Erstickung durch 1½ Minuten.
5 h 11 m	26	—	
5 h 12 m	28	36	Injection von 0,2 ccm 10 Proc. Nebennierenextract.
5 h 13 m	86	—	
5 h 15 m	78	42	
5 h 18 m	70	41	
5 h 18½ bis 5 h 20 m	70—62	46	Erstickung durch 1½ Minuten.
5 h 22 m	58	36	Allmählicher Abfall des Druckes.

1) Wiener med. Blätter 1896. Nr. 15—21.

2) Verhandlungen der k. k. Gesellschaft der Aerzte in Wien. 21. Febr. 1896.

3) v. Mering, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. III.

Die Blutdrucksteigerung kann somit von einer Erregung des Gefässnervencentrums allein nicht abhängig gemacht werden, denn nach völliger Lähmung desselben durch Chloralhydrat tritt die Steigerung relativ nicht weniger intensiv auf. Aber auch gegen eine Mitbetheiligung dieser Centren an der Wirkung des Nebennierenextractes spricht die Erfahrung, dass man am chloralisirten Thiere ein Wiederauftreten der vasomotorischen Erregbarkeit nach der Injection dieser Extracte niemals beobachten kann, während nach anderen Substanzen, die, wie z. B. Campher, erregend auf das vasomotorische Centrum einwirken, das letztere auf der Höhe der Wirkung wieder erregbar werden kann, so dass der Erstickungsreiz vorübergehend wieder wirksam wird (Alexander-Lewin)[1].

Die Blutdrucksteigerung beruht demnach unstreitig auf einer peripheren Wirkung auf Herz und Gefässe. Oliver und Schäfer stellen vor Allem eine periphere Contraction der Gefässmusculatur in den Vordergrund. Sie haben die Verengerung der kleinsten Gefässe während der Drucksteigerung an inneren Organen (Niere, Milz), sowie an den Extremitäten plethysmographisch nachgewiesen und konnten zugleich auch eine Verstärkung der Herzthätigheit am blossgelegten Herzen beobachten. Da sie fanden, dass auch die Leistung der Muskeln unter dem Einfluss der Nebennierenextracte eine Steigerung erfährt, so betrachten sie auch die Erscheinungen bei der Blutdrucksteigerung als eine musculäre Wirkung, die in erster Linie durch Beeinflussung der Gefässmusculatur aber auch des Herzens selbst zu Stande kommt.

Für eine pharmakologische Charakterisirung der Wirkung schien es nun wünschenswerth, zu ermitteln, in wie weit auch bei Ausschluss der peripheren Gefässverengerung eine Blutdrucksteigerung zu beobachten ist, welcher Antheil an derselben also dem Herzen allein zukomme. Der Nachweis einer solchen directen Herzwirkung beim Warmblüter ist bisher überhaupt noch nicht einwandfrei erbracht. Denn Oliver und Schäfer konnten zwar eine Verstärkung der Herzcontractionen beobachten; da sie aber am nicht chloralisirten Thiere arbeiteten und hier durch die Verengerung der kleinsten Gefässe bei der Injection von Nebennierenextract gleichzeitig eine Erhöhung der peripheren Widerstände stattfindet, so ist die verstärkte Herzarbeit keine eindeutige Erscheinung.

Obgleich es nun schwierig ist, den Einfluss des Herzens und den einer peripheren Gefässverengerung auseinander zu halten, so kommt

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXVII. S. 226.

man doch auch dieser weiteren Analyse der Wirkung mit Hülfe des Chloralhydrates näher. Denn führt man so lange Chloralhydrat in den Kreislauf ein, bis die Gefässe ad maximum erweitert sind, und der minimale Blutdruck von 10—20 mm Hg ausschliesslich durch die Herzkraft erhalten wird, so ist in diesem Zustande tiefster Chloralisirung eine Wiederverengerung der vollständig gelähmten Gefässe nicht wahrscheinlich. Die grossen pulsatorischen Schwankungen, welche das Anfangs noch gut arbeitende Herz in dem gänzlich erschlafften Gefässsystem erzeugt, werden bei fortgesetzter Chloralzufuhr kleiner, und die Pulse seltener. Intravenöse Injection von Nebennierenextract steigert aber auch in diesem Zustande den Blutdruck noch bis zu sehr ansehnlichem Werthe, z. B. von 15 auf 70 mm Hg. Ein an der Niere angelegtes Roy'sche Onkometer zeigt während dieser bedeutenden Blutdrucksteigerung im Gegensatze zum Versuche am leicht chloralisirten Thiere keine Gefässverengerung mehr an. Wenn sich aber selbst andere Gefässgebiete anders verhalten sollten, und die Wiederverengerung einzelner Gebiete auch bei tiefster Chloralisirung nicht mit völliger Sicherheit auszuschliessen wäre, die Steigerung der Herzkraft macht sich in diesen Versuchen auch dadurch untrüglich geltend, dass die durch fortgesetzte Einführung von Chloralhydrat klein gewordenen Pulse an Grösse ungemein zunehmen und oft ganz enorme pulsatorische Schwankungen durch Steigerung des Pulsvolumens zu Stande kommen. Die nebenstehende Curve 1 giebt ein Bild dieser Wirkung.



Curve 1 (auf 1/2 verkleinert, von links nach rechts zu lesen).

Versuch 2.

Kaninchen von 1800 g, Carotis mit dem Manometer verbunden. Eine Venencanüle in der Vena jugularis ext. ist mit einer Bürette verbunden, aus der von 10 h. 30 m. bis 11 h. 4 m. allmählich 24 ccm 5 proc. Chloralhydratlösung eingeflossen sind. Tracheotomie, künstliche Respiration.

Zeit	Mittlerer Druck in mm Hg	Pulse in 10 Sec.	Höhe der Pulswelle in mm Hg	Bemerkungen
11h 4m	24	12	12—14	Zufuhr von Chloralhydrat abgebrochen.
11h 6m	22	12	11—12	
11h 7m	15	—	5—6	Injection von 0,3 ccm 10 Proc. Nebennierenextract.
11h 7½m	56	8	28	
11h 8m	70	17	22	
11h 15m	64	21	16	
11h 20m	54	21	4—6	
11h 30m	32	18	6	Allmähliches Absinken des Druckes.

Solche Versuche zeigen, dass das Herz bei der Blutdrucksteigerung durch Nebennierenextracte nicht blos betheiligt ist, wie schon die Beobachtungen von Oliver und Schäfer lehrten, sondern dass die Steigerung der Herzthätigkeit wohl den wesentlichsten Factor der Wirkung darstellen dürfte. Diese directe Beeinflussung der Herzthätigkeit erinnert beim Warmblüter an die Wirkung der Substanzen der Digitalingruppe. Im Gegensatz zu stärkeren Digitalingaben folgt aber auf die Steigerung der Herzthätigkeit auch bei öfters wiederholten Injectionen von Nebennierenextract nicht Lähmung des Herzens, und nach dem Anstieg des Blutdruckes fällt derselbe niemals unter den früheren Werth. Die energische Herzwirkung erweist sich also in diesem Sinne als ungefährlicher.

Ueber Wiederbelebung des Warmblüterherzens durch Nebennierenextract.

Die intensive und dabei unschädliche Steigerung der Herzthätigkeit in diesen Fällen legte mir den Gedanken nahe, ob es durch Nebennierenextract nicht gelingt, die Herzthätigkeit auch in solchen Zuständen noch zu heben, wo sie dem Erlöschen bereits nahe ist und wir kein anderes Mittel kennen, Herzschlag und Leben länger zu erhalten. Zum Zwecke solcher Versuche führte ich immer weiter Chloralhydrat in den Kreislauf ein, bis auch die motorischen Ganglien des Herzens einer Narkose verfallen, und das Herz seine Thätigkeit einzustellen beginnt. Die Pulse werden dann immer kleiner, sie werden arhythmisch und lassen endlich diastolische Stillstände zwischen sich. Injicirt man in diesem Momente Kochsalzlösung oder etwa Digi-Digitalinsubstanzen in das Venensystem, so kann damit dem unmittelbar bevorstehenden Herzstillstande nicht mehr vorgebeugt werden. Injicirt man aber Nebennierenextract, so beginnt das Herz nach 10—20 Secunden wieder frequenter und wieder rhythmisch zu arbeiten, die Pulse werden gross und der Blutdruck steigt in überraschend

kurzer Zeit auf verhältnissmässig bedeutende Höhe. Ist das Herz so vor dem drohenden Stillstand gerettet worden, so bleibt es meist 20—30 Minuten lang in guter Thätigkeit und erst, wenn nach der flüchtigen Wirkung der Nebennierensubstanz das Chloralhydrat wieder die Oberhand gewinnt, erlahmt die Herzthätigkeit wieder, kann aber durch eine zweite Injection von Neuem gesteigert und stundenlang erhalten werden.

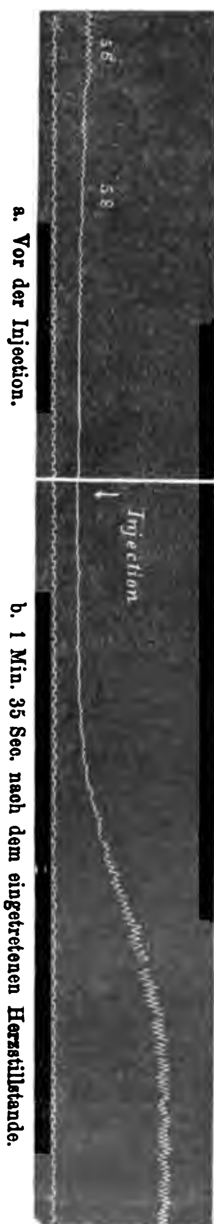
Aber selbst dann, wenn der Ventrikel fast völlig stillsteht, d. h. wenn seine Bewegungen so schwach sind, dass sie sich kaum mehr auf das Hg-Manometer übertragen und am geöffneten Thorax durch Beobachtung des blossgelegten Herzens nicht mehr wahrnehmbar sind, gelingt es noch, durch Injection von Nebennierenextract das Herz zu neuer Thätigkeit anzuregen, solange der Herzmuskel genügend erregbar ist. Diese Wiederbelebung des Herzens kann auffallend lange, bis etwa 5 Minuten nach dem durch Chloralhydrat eingetretenen Herzstillstand bewerkstelligt werden, wenn man durch Compression des Thorax oder Massage des Herzens die Wirkung der Injection unterstützt. Zwar gelingt es in einzelnen Fällen nach dem durch Chloralhydrat herbeigeführten Herztode auch durch die von Boehm [1]) bei der Kalivergiftung und beim Chloroformtode des Herzens studirte Wirkung der Thoraxcompression allein ein Wiederauftreten von Pulsen zu erzielen; unter den von mir eingehaltenen Versuchsbedingungen blieben dieselben aber stets so schwach, dass sie die Quecksilbersäule des Manometers eben nur in Bewegung zu setzen vermochten, und überdauerten die Wiederbelebungsversuche nur ganz kurze Zeit. Nach vorheriger Injection von Nebennierenextract genügen hingegen selbst 1—5 Minuten nach den letzten spontanen Pulsen nur wenige Thoraxcompressionen, um neue Pulse anzuregen, und dieselben nehmen so rasch an Energie und Frequenz zu, dass der Blutdruck in überraschend kurzer Zeit von $^1/_2$—1 Minute nach Wiederbeginn der Herzschläge bis zu 50—60 mm Hg ansteigt. Von 17 derartigen Versuchen misslang die Wiederbelebung des Herzens nur in 2 Fällen, in denen das Herz durch allzu langdauerende Chloralisirung (2—3 Stunden) schon zu stark geschädigt war. Zwei Versuchsbeispiele mögen hier folgen.

Versuch 3 (Curve 2).

Kaninchen von 1500 g Gewicht. 3 h. 30 m. durch 1,1 g Chloral narkotisirt, Carotis mit dem Manometer verbunden. Tracheotomie, künstliche Respiration.

---

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. VIII. S. 68.



a. Vor der Injection. b. 1 Min. 35 Sec. nach dem eingetretenen Herzstillstande.

Curve 2 (auf 1/3 verkleinert, von links nach rechts zu lesen).

Zeit	Mittlerer Blutdruck in mm Hg	Bemerkungen
4 h 20 m bis 4 h 50 m	—	Allmähliche Injection von 0,7 g Chloralhydrat (3 Proc.) in die Vena jugularis.
4 h 50 m	30	
4 h 54 m	20	
4 h 56 m	18	
4 h 58½ m	—	Herzbewegungen an der Curve kaum mehr sichtbar.
4 h 58½ m bis 5 h	11	Während 1 Min. 35 Sec. verzeichnet der Schwimmer eine fast völlig gerade Linie ohne Erhebungen.
5 h — m	Inject.	5 Sec. nach der Injection sind die ersten schwachen Pulse sichtbar, 45 Sec. nach derselben beträgt der Blutdruck
5 h 1 m	60	
5 h 5 m	52	
5 h 10 m	40	
5 h 15 m	28	weiter allmähl. Absinken des Druckes.

Versuch 4.

Kaninchen 1200 g. Carotis mit dem Manometer verbunden, Tracheotomie und künstliche Respiration.

Zeit	Mittlerer Blutdruck in mm Hg	Bemerkungen
11 h 30 m bis 11 h 59 m	—	Allmähliche Einführung von 17,7 ccm 5 Proc. Chloralhydrat = 0,855 g in die Vena saphena
11 h 59 m	10	werden die letzten Pulse gezeichnet. Es folgt hierauf durch 3 Min. 20 Sec.
11 h 59½ m bis 12 h 3 m	—	vollständiger Herzstillstand.
	—	während desselben 8—10 kräftige Thoraxcompression, dennoch bleibt der Herzstillstand bestehen.
12 h 3 m	—	Injection von Nebennierenextract 0,5 ccm 10 Proc. 25 Sec. später eine Thoraxcompression, worauf der Schwimmer nicht mehr zur Abscisse abfällt. Der Blutdruck steigt bei kräftigen Pulsen nach 40 Sec. auf
12 h 4 m	62	
12 h 6 m	58	
12 h 10 m	50	
12 h 15 m	42	weiter allmähl. Abfall des Blutdruckes.

Intravenöse Injection von Nebennierenextract ist somit **auch nach minutenlangem, fast völligem Stillstand im Stande, das Herz zu energischen und frequenten Pulsen anzu-**

regen und den fast zur Abscisse gesunkenen Blutdruck auf einen relativ hohen Werth zu heben, auf dem derselbe dann lange Zeit verharren kann. Für den Hund sind solche lebensrettende Gaben unschädlich. Wenn es sich auch am Menschen zeigen sollte, dass die Injection kleinster Dosen von Nebennierenextract ohne ernstere Vergiftungserscheinungen ertragen wird, so erhellt die Bedeutung der Nebenniere für die Therapie von selbst. Denn in manchen Zuständen von Herzcollaps kommt es ja nur darauf an, das Herz über einen vorübergehenden gefahrdrohenden Moment hinwegzubringen, um das Leben zu erhalten. Ein solcher Fall wäre z. B. der drohende Herztod in der Chloroformnarkose; denn in diesem Falle befindet sich das Herz vorübergehend bis zur Austreibung des an Chloroform zu reichen Blutes in einem ähnlichen Zustande, wie er in den mitgetheilten Experimenten durch Chloralhydrat für längere Zeit herbeigeführt ist. Mit der wiedereinsetzenden Herzthätigkeit wird auch die Gefahr durch Austreibung des chloroformhaltigen Blutes beseitigt. In der That gelingt es auch an Kaninchen, wenn durch bruske Chloroformeinathmung Herzstillstand eingetreten ist, den Blutdruck durch Nebennierenextract wieder in wenigen Minuten nicht blos zur Norm, sondern sogar über dieselbe zu steigern.

Ueber den Angriffspunkt der Wirkung im Herzen.

Bei einer so energischen Beeinflussung der Herzthätigkeit entsteht naturgemäss die Frage, an welchen Theilen des Herzens die wirksame Substanz angreife. Als Versuchsobject für die Untersuchung dieser Frage konnte vorerst nur das Froschherz in Betracht kommen; dabei machte sich aber der Umstand unangenehm geltend, dass das Froschherz der Wirkung der Nebennierenextracte gegenüber sich als weit unempfindlicher erwies, und bei der Anwendung relativ grösserer Gaben auch die Unreinheit der angewandten Extracte weit stärker in den Vordergrund trat, als bei den geringen am Warmblüter bereits wirksamen Gaben.

Bei der grossen Aehnlichkeit, welche die Erscheinungen am Blutdruck des Warmblüters nach Nebennierenextract und nach den Substanzen der Digitalisgruppe darbieten — Blutdrucksteigerung und Beeinflussung des Vaguscentrums, Drucksteigerung und Vergrösserung des Pulsvolumens am tief chloralisirten Thiere sind beiden Wirkungen gemeinsam —, lag es am nächsten, an einen den Digitalissubstanzen analogen Angriffspunkt der Wirkung zu denken. Oliver und Schäfer haben ja auch, wie schon erwähnt, die Wirkung der Nebennierenextracte auf eine Beeinflussung der Musculatur, und zwar in erster Linie

der Gefässe, aber auch des Herzens selbst zurückgeführt. Sie stützen sich dabei unter Anderem auf einen Versuch, in dem sie bei der Durchströmung der Herzspitze mit Ringer'sche Flüssigkeit vorübergehenden systolischen Stillstand beobachtet haben. Nach meinen eigenen zahlreichen Versuchen tritt jedoch bei intravenöser Einführung der Nebennierenextracte in die Bauchvene des Frosches, ebenso wie an dem am Williams'schen Froschherzapparate arbeitenden Herzen niemals systolischer Stillstand ein. Es muss sich demnach um eine von der der Digitalissubstanzen grundverschiedene Wirkung handeln.

Injicirt man Nebennierenextract in die Bauchvene des Frosches, so entsteht schon nach den kleinsten Gaben (0,1—0,2 ccm) ein eigenartiger Zustand von Herzperistaltik. Dieselbe unterscheidet sich aber sehr wesentlich von der nach den Substanzen der Digitalingruppe auftretende Peristaltik; denn hier handelt es sich nicht um unvollständige Diastole, das Herz ist vielmehr gross, diastolisch, und dabei ziehen mächtige, unregelmässige Contractionswellen über den Ventrikel hin. Zwischen diesen kräftigen, aber ungeordneten Herzcontractionen treten dabei sehr häufig vorübergehende, diastolische Stillstände des Herzens auf. Der Versuch am Williams'schen Apparate zeigt, dass in diesem Stadium unregelmässiger Contractionen das Pulsvolum zugenommen hat, obgleich das Herz sich nicht vollständig entleert. Der peristaltische Charakter der Herzthätigkeit bleibt nach der Injection längere Zeit (15—20 Minuten) bestehen und verschwindet dann allmählich, um dem normalen Typus der Contractionen Platz zu machen. Die ausführlichere Schilderung dieser Erscheinungen, deren Deutung ungemein schwierig ist, kann ich hier übergehen, da in diesen Versuchen ein Aufschluss über den Angriffspunkt der Reizwirkung im Herzen nicht gewonnen wurde.

Dass aber eine solche Reizwirkung auch beim Froschherzen besteht, geht auf das Deutlichste daraus hervor, dass der Muscarinstillstand durch Nebennierenextract in der für Erregungsmittel des Herzens charakteristischen Weise vorübergehend aufgehoben wird.

Versuch 5.

Rana temporaria, Herz freigelegt, Canüle in die Bauchvene eingebunden.

Zeit	Zahl der Pulse in Min.	Bemerkungen
11 h 40 m	52	Einen Tropfen Muscarin in die Nähe des Herzens gebracht.
11 h 47 m	0	Muscarinstillstand vollständig.
11 h 48 m	—	Injection von 0,3 ccm Nebennierenextract 10 Proc. in die Bauchvene.

Zeit	Zahl der Pulse in Min.	Bemerkungen
11 h 50 m	36	Kräftige, aber peristaltische Contractionen des Ventrikels allein,
11 h 52 m	42	Vorhöfe schlagen kräftig mit.
11 h 59 m	16	
12 h 7 m	6	Muscarinstillstand beginnt wieder einzutreten. Nach einigen Tropfen 1 pro mille Atropin aufs Herz.
12 h 8 m	48	

Die Frage, ob der Angriffspunkt dieser Reizwirkung der Herzmuskel oder die Ganglien des Herzens sind, konnte durch Versuche zur Entscheidung gebracht werden, bei denen ich die von den Venensinus ausgehenden Bewegungsimpulse durch die sogenannte erste Stannius'sche Ligatur ausschloss. Trennt man den Ventrikel durch diese Ligatur von der nervösen Verbindung mit den motorischen Ganglien des Sinus ab, so steht bekanntlich auch nach Lösung der Ligatur der ganze Rest des Herzens still. Auf jeden Reiz an der ganglienfreien Herzspitze antwortet der Ventrikel dann mit einer Contraction, und es lässt sich leicht feststellen, bei welcher Stromstärke der elektrische Reiz auf den ganglienfreien Muskel vor und nach der Application des Giftes eine Contraction auslöst. Es stellte sich heraus, dass die Muskelerregbarkeit nach Injection von Nebennierenextract etwas herabgesetzt war. Gleichzeitig begann aber nach der Injection der bis dahin infolge der ersten Stannius'sche Ligatur stillstehende Ventrikelrest rhythmisch und frequent zu schlagen, und alle weiteren Versuche haben bestätigt, dass wir in der intravenösen Injection einer kleinen Menge von Nebennierenextract ein sicheres Mittel haben, den Ventrikel wieder zum rhythmischen Schlagen zu bringen, wenn derselbe durch erste Stannius'sche Ligatur von den motorischen Ganglien des Sinus abgetrennt stillsteht. Die Erscheinungen lassen sich am besten mittelst der Engelmann'schen Methode am suspendirten Herzen registriren, wie dies an der zu Versuch 6 gehörigen auf S. 111 stehenden Curve ersichtlich ist. Bei 4 setzen die Ventrikelpulse sogleich nach der Injection ein, der Ventrikel pulsirt dabei in frequenten und rhythmischen Schlägen, aber sein Rhythmus ist vollständig unabhängig von dem der Sinuspulsationen, die als kleinere Erhebungen an der Curve ausgeprägt sind. Nach einer längeren Reihe von Ventrikelpulsen tritt dann vorübergehender diastolischer Stillstand des Herzens ein, doch beginnt das Herz (bei 6 in der Curve) stets wieder spontan zu schlagen, und dieser Wechsel von frequenten Pulsreihen und dazwischen geschobenen diastolischen Stillständen wiederholt sich immer von Neuem, bis die Reizwirkung

des Giftes vorübergeht, und der Ventrikel wieder völlig stillsteht. Eine neue Injection ruft dann wieder die gleichen Erscheinungen hervor. Reizt man dabei während eines diastolischen Stillstandes die Herzspitze, so ruft der mechanische Reiz nicht blos eine, sondern eine ganze Reihe von Contractionen hervor.

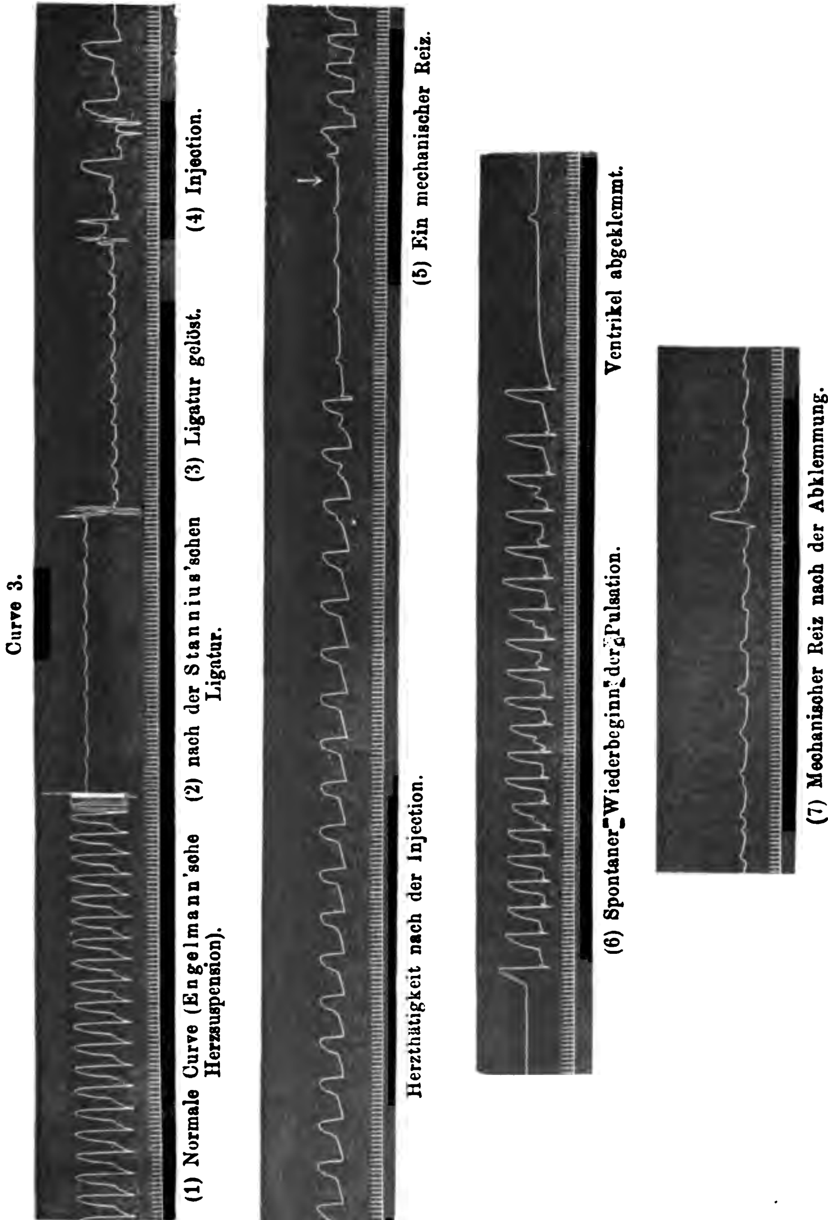
Versuch 6 (Curve 3).

Grosse Esculenta. 1 mg Atropin vor dem Versuche in den Schenkellymphsack. Eine Seidenschlinge zwischen Sinus und Vorhöfen mit Umgehung der Aorta angelegt. Canüle in die Bauchvene eingebunden, Herz nach Engelmann suspendirt.

4 h. 3 m.	Erstes Curvenstück geschrieben, normale Curve des suspendirten Herzens (1).
4 h. 4 m.	Erste Stannius'sche Ligatur angezogen.
4 h. 4—12 m.	Stillstand des Ventrikels, Sinuspulsationen dauern fort (2).
4 h. 12 m.	Ligatur wird wieder gelöst (3).
4 h. 12—15 m.	Stillstand des Ventrikels dauert fort. Jeder Reiz an der Herzspitze ruft eine Contraction hervor.
4 h. 15 m.	Injection von 0,5 ccm Nebennierenextract in die Bauchvene.
4 h. 15—16 m.	Nach der Injection lebhaftes, rhythmisches Schlagen des Ventrikels über eine Minute (circa 40 Ventrikelpulse in 1 Minute) (4).
4 h. 16—25 m.	Reihen von 14 — 20 Ventrikelpulsen wechseln mit diastolischen Stillständen; jeder Reiz während der letzteren ruft eine Reihe von Pulsen hervor (5).
4 h. 26 m.	Auf eine zweite Injection von 0,3 ccm Nebennierenextract erfolgt wieder 1 Min. 50 Sec. lang ununterbrochenes Schlagen des Ventrikels. Während desselben
4 h. 28 m.	wird der Ventrikel von den Atrioventricularganglien abgeklemmt.
4 h. 29—31 m.	nur das nicht abgeklemmte Ventrikelstück mit den Atrioventricularganglien pulsirt weiter, und mechanischer Reiz an der Herzspitze ruft nur eine Contraction hervor (7).

Wie ist ist nun diese auffallende Wirkung zu deuten? Nach allgemeiner Annahme sind zwar die Ganglien im Venensinus das einzige Bewegungscentrum des Herzens, welches dasselbe zu automatischer Thätigkeit befähigt; aber auch unterhalb der ersten Stannius'schen Ligatur sind ja noch Ganglien vorhanden, die Bidder'schen oder Atrioventricularganglien und die allgemeine Annahme geht dahin, dass dieselben ein accessorisches Centrum bilden, das zwar zur Automatie nicht befähigt ist, aber bei stärkeren Reizen in Thätigkeit gerathen kann. Auf der Reizung dieser Ganglien beruht ja der Erfolg der zweiten Stannius'schen Ligatur an der Atrioventriculargrenze,

nach deren Anlegung der Ventrikelrest wieder längere Zeit rhythmisch zu pulsiren vermag. Gerade so wie diese zweite Stannius-



sche Ligatur wirkt aber die Injection von Nebennierenextract, und aus diesem Verhalten geht wohl mit Sicherheit hervor, dass es sich um

eine chemische Reizung dieser motorischen Ventrikelganglien handelt. Dass die Reizbarkeit der Ventrikelmusculatur dabei nicht zugenommen hat, geht aus dem einfachen Versuche hervor, dass nach Abklemmung der Atrioventricularganglien der Ventrikelrest auch nach Nebenniereninjection stillsteht, und nunmehr jeder mechanische Reiz wieder nur eine Contraction auslöst.

Durch diese Versuche erscheint erwiesen, dass Nebennierenextract am Froschherzen die Erregbarkeit des Herzmuskels nicht steigert, aber einen ungemein energischen Reiz für motorische Gangliengruppen darstellt. Durch eine solche Reizung der Bidder'schen Ganglien wird der Effect der ersten Stannius'schen Ligatur aufgehoben. Nach Abtrennung der Bidder'schen Ganglien durch Ligatur oder Schnitt verhält sich die ganglienfreie Herzspitze aber ganz normal, ja ihre Erregbarkeit ist eher herabgesetzt.

Ob auch andere Gangliengruppen im Herzen, insbesondere die Sinusganglien in gleicher Weise gereizt werden, wie sich dies für die Bidder'schen Ganglien erweisen liess, müssen noch weitere Untersuchungen lehren. Vielleicht bringen dieselben auch eine Aufklärung für die bis jetzt räthselhaften, diastolischen Stillstände während der Wirkung der Nebennierenextracte; dieselben treten auch nach Atropinisirung des Herzens ein und lassen vielleicht an eine Reizung von im Ventrikel gelegenen Hemmungscentren denken. Jedenfalls dürfte es für die Herzphysiologie ein Gewinn sein, in den Nebennieren ein Gift zu kennen, das die Erregbarkeit intracardialer Gangliengruppen in so intensiver Weise beeinflusst, und ich beabsichtige, in Gemeinschaft mit Herrn Dr. Kaiser, dessen Hülfe ich mich auch bei diesen Froschherzversuchen zu erfreuen hatte, diese Verhältnisse näher zu verfolgen.

Wenn es erlaubt ist, die klaren Versuchsergebnisse beim Froschherzen auf das Warmblüterherz zu übertragen, so wäre auch hier nicht eine Muskelwirkung, sondern eine Beeinflussung ganglιöser Apparate anzunehmen. Am nicht chloralisirten Thiere ist nach den Beobachtungen von Oliver und Schäfer die Gefässverengerung bei Injection von Nebennierenextract festgestellt. Wenn man nun mit der Mehrzahl der Autoren periphere Ganglien für die Gefässinnervation annimmt, so würde man zu einer einheitlichen Auffassung der ganzen Blutdruckwirkung gelangen; im Gegensatze zu der musculären Theorie von Oliver und Schäfer wäre die Blutdrucksteigerung dann zurückzuführen auf eine specifische Einwirkung des Giftes auf die Erregbarkeit intracardialer motorischer Ganglien und jener peripheren Gefässganglien, welche die Gefässweite beherrschen.

VIII.

Die Einwirkung von Pilocarpin, Atropin und Pepton auf Blut und Lymphe.

Von

Dr. phil. et med. Spiro,

Assistenten am physiol. chem. Institute der Universität Strassburg.

Während wir über die anatomische Anordnung der Lymphwurzeln und ihren Ursprung in den Gewebsspalten — dank besonders den Arbeiten C. Ludwig's und seiner Schüler — genaue und unzweideutige Kenntnisse besitzen, bestehen über die Frage, welche Factoren für die Zusammensetzung und Bewegung der Lymphe maassgebend sind, gerade gegenwärtig lebhafte Controversen.

Bis vor kurzer Zeit war die Anschauung wohl ganz allgemein, dass die Lymphbildung wesentlich von 2 Factoren abhängig sei: Filtration und, wie namentlich neuerdings mit Nachdruck betont wurde, Diffusion; besonders für die Bedeutung des ersteren Vorganges haben in einer grossen Reihe von Arbeiten zahlreiche Schüler von Ludwig[1]) so stringente Beweise erbracht, dass der weder von Ludwig, noch seinen Schülern direct ausgesprochene Satz, jene Factoren wären die einzigen, welche für die Lymphbildung in Betracht kämen, immer mehr an Geltung, auch in den Lehrbüchern, gewann. Zwar hatten die angeführten Untersuchungen, an die sich dann später noch eine in Heidenhain's Laboratorium ausgeführte von Rogowicz[2]) anreiht, auch eine Reihe von Thatsachen, speciell die lymphtreibende Wirkung des Curare, kennen gelehrt, welche durchaus nicht ohne Weiteres nur durch das genannte Schema erklärt werden können,

1) Tomsa, Wiener Akademie-Berichte 46, und Zawilsky, Lesser, Paschutin, Genersich und Emminghaus in den „Ludwig'schen Arbeiten", publicirt in den Sächsischen Akademie-Berichten. Vergl. ebenda 1876. S. 117 auch Merunowicz, Die Strömung der Bauchlymphe nach der Vergiftung mit Muscarin, Nicotin und Veratrin. Vgl. auch Weiss, Ueber den Lymphstrom. Dorpat. Diss. 1860.

2) Beiträge zur Kenntniss der Lymphbildung. Pflüger's Archiv. Bd. XXXVI.

dennoch aber erfreute sich, von vereinzelter Opposition abgesehen [1]), die Vorstellung allgemeinster Sympathie, dass die Lymphe ein Filtrat, resp. Diffusat des Blutes sei.

Da erschien im Jahre 1891 die an wichtigen Thatsachen und Betrachtungen so ausserordentlich reiche Arbeit von Heidenhain [2]), mit welcher die ganze Frage nach der Natur der Lymphbildung in ein neues Stadium trat. Die Experimente Heidenhain's lassen sich, wenn wir von den wichtigen allgemeinen Erörterungen absehen, in mehrere Kategorien eintheilen, da er die Beeinflussung des Lymphstromes untersuchte einmal wie derselbe infolge mechanischer Veränderung des Blutstromes alterirt wird, und zweitens die Einwirkung zweier in ihrem Wesen ganz verschiedener Arten von lymphtreibenden Mitteln auf denselben untersuchte.

Ueber die Einwirkung mechanischer Circulationsänderungen eruirte Heidenhain folgende Thatsachen. Nach Verschluss der Pfortader nahm die Lymphmenge zu, und der Procentgehalt des Lymphserums ab, nach Verschluss der Aorta wird, entgegengesetzt zu den von Colson [3]) erhaltenen Resultaten, trotz Sinken des arteriellen Druckes auf Null die Lymphmenge bisweilen vermehrt und die Lymphe selbst eiweissreicher, nach Verschluss der Vena cava inferior endlich starke Steigerung der Lymphmenge und ihrer festen Bestandtheile gefunden. Heidenhain meint, dass während die Befunde nach Pfortaderverschluss im Sinne der Filtrationstheorie gedeutet werden können, die anderen Ergebnisse zu dem Resultate führten, dass „hierbei eine vom Blutdruck unabhängige Triebkraft wirksam oder doch mindestens mitbetheiligt sein müsse". Starling [4]) hingegen hat die erhaltenen Befunde mit der Filtrationstheorie in Einklang zu bringen gesucht: für den Verschluss der Vena cava weist er nach, dass hierbei die Lymphe aus der Leber stammt, und dass ihre Zunahme durch Stauung im Pfortadergebiet zu erklären sei. Ebenso sei das Anhalten der Lymphabscheidung nach Aortenverschluss durch die Steigerung des Druckes in der Vena cava zu erklären: da in den Lebercapillaren also mit Sicherheit ein Sinken des Capillardruckes nicht anzunehmen sei, so sei auch ein Aufhören der Lymphabscheidung nicht zu erwarten.

1) Tigerstedt kam in einer kritischen Studie zu der Anschauung, es handele sich um Secretion. Mittheilungen aus dem physiologischen Institut des Carol. med. chirurg. Institutes von Lovén. Bd. I. Heft IV. 1886.

2) Versuche und Fragen zur Lehre von der Lymphbildung. Pflüger's Archiv. Bd. XLIX. Daselbst auch vortreffliche Literaturübersicht.

3) Archiv. de Biologie. X. p. 131. 1890.

4) Journal of Physiology. Vol. XIV. p. 131. 1893; Vol. XVI. p. 159 (mit Bayliss) und p. 224. 1894; Vol. XVII. p. 31. 1894; Vol. XVIII. p. 36. 1894.

Aus seinen umfangreichen Versuchen kommt er zu dem Schluss, dass für die Lymphabscheidung neben der Permeabilität der Gefässwände gerade der intracapillare Druck der wesentlichste Factor sei.

Für die sogenannte erste Klasse der Lymphagoga (Organextracte, Pepton, Blutegelextract) deren lymphtreibende Wirkung Heidenhain entdeckt hat, kommt Starling auch zu ähnlichen Schlüssen: auch hier, glaubt er, läge die Nothwendigkeit, eine secretorische Thätigkeit der Capillarendothelien anzunehmen, nicht vor, die Lymphorrhoe beruhe vielmehr, ähnlich wie bei den vorher erwähnten Experimenten, auf einem Zusammenwirken einer Reihe wohlbekannter Factoren, wie Schädigung der Capillarendothelien und daraus sich ergebender grösserer Permeabilität und besonders auch auf Vasodilatation namentlich im Gebiet des Splanchnicus, während Cohnstein den Hauptwerth auf die durch die genannten Körper hervorgerufene Aenderung der filtrirenden Flüssigkeit legt.

Eine noch lebhaftere Opposition hat die Erklärung der lymphtreibenden Wirkung jener Körper gefunden, die Heidenhain in die Gruppe „Lymphagoga zweiter Ordnung" zusammengefasst hat, und deren Hauptrepräsentanten Zucker und Kochsalz sind. Hier hat besonders Cohnstein[1]) lebhaft die Debatte aufgegriffen und zu zeigen versucht, dass die Lymphorrhoe durch Filtration und Osmose hinreichend erklärt werden könne.

Bei dieser Lage und in Anbetracht der Wichtigkeit des strittigen Punktes mussten weitere Versuche zur Klärung erwünscht sein, und ich habe von zwei Seiten her versucht, die Frage nach der Lymphbildung in Angriff zu nehmen, einmal ob sich irgend ein nervöser Einfluss nachweisen liesse, dann ob pharmakologische Eingriffe, deren Wirkungsart auf die Stätten der Secretion bekannt sei, auch auf die Lymphabscheidung einen ähnlichen Einfluss hätten. Ueber die erste Art von Versuchen sei es mir gestattet, in aller Kürze nur anzugeben, dass ein entscheidendes Resultat für die vorliegende Frage durch sie nicht erzielt wurde; zwar erhält man durch Reizung von Vagus und Splanchnicus Vermehrung der aus dem Ductus thoracicus ausfliessenden Lymphmenge auf das $1\frac{1}{2}$ fache bis Doppelte; aber wie schon von Starling hervorgehoben, lassen sich diese Befunde auch auf Grund reiner Gefässwirkung in hinreichender Weise erklären; keinesfalls jedoch sind sie geeignet, die Annahme im Vagus oder Splanchnicus verlaufender Nerven für die Lymphsecretion anzuregen.

1) Virchow's Archiv. Bd. CXXXV. 1894. S. 514. Pflüger's Archiv. Bd. LIX. S. 350 u. 508. 1894; Ebenda. Bd. LX. S. 291, Bd. LXII. S. 58. 1895.

Die von mir angestellten pharmakologischen Untersuchungen betreffen nur das Pilocarpin und Atropin; bevor ich im Folgenden über sie berichte, sei es mir an dieser Stelle gestattet, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Herm. Munk, meinen herzlichsten Dank für die ausserordentliche Liebenswürdigkeit auszusprechen, mit der er mir gestattete, den grössten Theil der nachfolgenden Untersuchungen im physiologischen Laboratorium der thierärztlichen Hochschule anzustellen.

A. *Pilocarpin.*

Während über die Thatsache, dass das Pilocarpin auf secernierende Drüsen einen specifischen Einfluss ausübt, allgemeine Uebereinstimmung herrscht, liegen über die Einwirkung dieses Mittels auf die Lymphabscheidung zwei diametral entgegengesetzte Angaben vor. Während Heidenhain in Versuchen, die er zu anderen Zwecken anstellte, eine Einwirkung des Mittels nicht erkennen konnte, glauben Tschirwinsky [1]) und Ostowski [2]), in demselben ein gerade auf die Lymphabscheidung als einen Secretionsvorgang spezifisch wirkendes Gift sehen zu müssen.

In meinen Versuchen ergab sich nach intravenöser Injection selbst grösserer Quantitäten Pilocarpins nur eine ganz vorübergehende Vermehrung der Lymphabscheidung, die ausserdem in gar keinem Verhältniss zu der gleichzeitig beobachteten Speichelabsonderung steht.

Versuch I. Hündin, 2—3 Jahre alt, 35 Kilo schwer. Tiefe Morphin-Aether-Narkose.

Zeit	Lymphmenge	
10 h. 55 m. bis 11 h. — m.	7,9 ccm.	
11 h. — m. bis 11 h. 5 m.	7,5 ccm.	
11 h. 5 m. bis 11 h. 10 m.	7,4 ccm.	
11 h. 10 m. bis 11 h. 15 m.	7,4 ccm.	
11 h. 16 m. Injection von 5 mg Pilocarpin intravenös.		
11 h. 17 m. bis 11 h. 22 m.	7,7 ccm	Starker Speichelfluss.
11 h. 22 m. bis 11 h. 27 m.	7,4 ccm	
11 h. 27 m. bis 11 h. 32 m.	7,1 ccm	
11 h. 32 m. bis 11 h. 37 m.	6,9 ccm	
11 h. 37 m. bis 11 h. 42 m.	6,7 ccm	
11 h. 43 m. Injection von 5 mg Pilocarpin intravenös.		
11 h. 44 m. bis 11 h. 49 m.	7,4 ccm	Starker Speichelfluss.
11 h. 49 m. bis 11 h. 54 m.	6,8 ccm	
11 h. 54 m. bis 11 h. 59 m.	6,1 ccm	
11 h. 59 m. bis 12 h. 4 m.	5,9 ccm.	

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXIII. S. 155.
2) Centralbl. f. Physiologie. Bd. IX. Nr. 24. S. 697. 1896.

Wie aus den angeführten Zahlen hervorgeht, kann man zwar nach Pilocarpin eine geringe Vermehrung der Lymphmenge beobachten, dieselbe bewegt sich aber in so engen Grenzen, dass für die Annahme einer spezifischen secretorischen Erregung durchaus kein Grund vorhanden ist. Zur Erklärung des Befundes ergiebt sich aber eine Handhabe durch die Untersuchung des Blutes. Schon bei Gelegenheit früherer Untersuchungen hatte ich Gelegenheit, mich von der durch Ruzicka[1]) gefundenen Einwirkung des Pilocarpins auf das Blut zu überzeugen. Wie jedoch schon Loewy und Richter[2]) hervorheben, beobachtet man nach Pilocarpin nicht nur eine Leukocytose, sondern auch — und im Gegensatz zu den genannten Autoren muss ich sagen, sogar regelmässig — ihr vorangehend eine Verminderung der weissen Blutkörperchen[3]). Ueber die mikroskopischen Befunde, die bei Einwirkung des Mittels auf Blut erhoben wurden, gedenke ich demnächst in Gemeinschaft mit Herrn Dr. Botkin im Zusammenhang zu berichten, im Folgenden begnüge ich mich, nur die Resultate der Zählung anzuführen.

Versuch II. Junger Hund von 9900 g. Operation, beendet um 10 h.

Zeit	Lymphmenge in ccm	
10 h. 17 m. bis 10 h. 27 m.	1,7	Zählungen der Blutkörperchen ergaben um 10 h. 30 m. 6500 und um 10 h. 45 m. 6000 Lymphocyten.
10 h. 27 m. bis 10 h. 37 m.	1,5	
10 h. 37 m. bis 10 h. 47 m.	1,4	
Injection von 0,004 Pilocarpin.		
10 h. 48 m. bis 10 h. 58 m.	1,8	Die Lymphe nach der Injection ist besonders klar und dünnflüssig, später leicht gerinnend. Zählungen ergaben um 10 h. 52 m.: 5100 Lymphocyten 11 h. 12 m.: 12900 Leukocyten.
10 h. 58 m. bis 11 h. 8 m.	1,2	
11 h. 08 m. bis 11 h. 18 m.	0,9	

Um einen Vergleich mit einem Lymphagogon erster Ordnung zu haben, wurde daran ein Peptonversuch angeschlossen.

11 h. 18 m. bis 11 h. 28 m.	0,9	Zahl der Leukocyten 11 h. 37 m.: 7200.
11 h. 28 m. bis 11 h. 38 m.	1,0	
11 h. 38 m. bis 11 h. 40 m.	Injection von 3 g Pepton Grübler.	
11 h. 40 m. bis 11 h. 50 m.	5,9	Lymphe röthlich, nicht gerinnend.
11 h. 50 m. bis 12 h. — m.	5,7	Zahl der Leukocyten 11 h. 48 m.: 2700. 12 h. 3 m.: 3600. 12 h. 25 m.: 4300.

1) Allg. Wiener med. Zeitung. 1893. S. 345.

2) Deutsche med. Wochenschr. 1895.

3) Damit erledigt sich auch der früher von mir (Archiv f. exp. Path. und Pharm. Bd. XXXIV. S. 297) gegen Löwit erhobene Einwand, vgl. E. Botkin, Virchow's Archiv. Bd. CXLII.

Versuch III. Hündin, 5—6 Jahre alt, 38,7 Kilo schwer.

Zeit	Lymphmenge in g	
10 h. 45 m. bis 10 h. 55 m.	7,71	Lymphocyten: 10 h. 49 m. = 3000
10 h. 55 m. bis 11 h. 5 m.	7,09	11 h. 12 m. = 3400
11 h. 5 m. bis 11 h. 15 m.	7,19	Erythrocyten: 11 h. 12 m. = 9 750000
11 h. 15 m. bis 11 h. 25 m.	6,61	
11 h. 25 m. bis 11 h. 35 m.	7,62	
11 h. 35 m. bis 11 h. 45 m.	7,31	
11 h. 45 m. Injection von 0,005 Pilocarpin.		
11 h. 45 m. bis 11 h. 52 m.	= 8,19 (= 11,7 in 10 Minuten)	Speichelfluss sehr stark, die Temperatur in der Vagina ist von 37,15° auf 37,8° gestiegen.
11 h. 52 m. bis 12 h. 2 m.	= 9,56	Leukocyten: 11 h. 47 ½ m. = 3000
12 h. 2 m. bis 12 h. 12 m.	= 8,08	11 h. 54 m. = 2600
12 h. 12 m. bis 12 h. 22 m.	= 6,59	12 h. 05 ½ m. = 3600
12 h. 22 m. bis 12 h. 32 m.	= 6,01	12 h. 35 m. = 3800
12 h. 32 m. bis 12 h. 42 m.	= 6,40	Erythrocyt.: 11 h. 48 m. = 7 475000
		12 h. 39 m. = 8 950000
12 h. 45 m. Injection von 0,005 Pilocarpin.		
12 h. 45 m. bis 12 h. 50 m.	= 3,39 (= 6,78 in 10 Min.)	Leukocyten: 12 h. 47 m. = 3100
12 h. 50 m. bis 12 h. 56 m.	= 3,87 (= 6,45 in 10 Min.)	„ 12 h. 53 m. = 3300
12 h. 56 m. bis 1 h. 1 m.	= 4,38 (= 8,76 in 10 Min.)	„ 12 h. 57 ½ m. = 3400
1 h. 1 m. bis 1 h. 15 m.	= 5,83	Erythrocyten: 1 h. 7 ½ m. = 6 767000
1 h. 11 m. bis 1 h. 21 m.	7,39	
1 h. 21 m. bis 1 h. 31 m.	5,88	
1 h. 31 m. bis 1 h. 41 m.	3,64	
1 h. 41 m. bis 1 h. 51 m.	5,02	
1 h. 51 m. Infusion von 10 g Pepton in H_2O gelöst.		
1 h. 52 m. bis 1 h. 57 m.	19,66 } 37,77	Lymphe blutig, gerinnt nicht
1 h. 57 m. bis 2 h. 2 m.	18,10 }	Leukocyten 1 h. 56 m. = 2200
2 h. 2 m. bis 2 h. 7 m.	15,14 } 27,31	2 h. 4 m. = 1200
2 h. 7 m. bis 2 h. 12 m.	12,19 }	2 h. 12 m. = 2700
2 h. 12 m. bis 2 h. 15 m.	6,91	23,3 in 10 Min.

Wie aus den angeführten Versuchen hervorgeht, läuft die Veränderung im Lymphfluss vollkommen parallel zum Verhalten des Blutes. Wenn schon wiederholt darauf hingewiesen wurde, dass den lymphagogen Körpern erster Ordnung auch eine Einwirkung auf das Blut gemeinsam sei (Gerinnungsunfähigkeit, Aenderung der Blutalkalescenz, und namentlich Leukolyse mit nachfolgender Leukocytose), so zeigen die obigen Protokolle, dass qualitativ in diese Gruppe von Körpern auch das Pilocarpin gehört; nur ist die Verminderung der Leukocyten, (Leukolyse nach Loewit) hier eine so vorübergehende, dass sie leicht übersehen werden kann; Hand in Hand damit ist auch die Lymphor-

rhoe keine ausgesprochene. Während beim Pilocarpin sehr bald die Leukocytose einsetzt, — die mikroskopischen Verhältnisse, die dafür eine Erklärung geben, versparen wir wiederum einer späteren Mittheilung — tritt dieselbe bei den Lymphagogis erster Ordnung erst 24 Stunden später ein. Mit der Leukocytose geht beim Pilocarpin — und vermutlich auch bei den anderen Körpern — eine Steigerung des Lymphausflusses nicht einher.

B. Atropin.

Während wir im Atropin schon lange ein specifisches Gift für die Speichelsecretion kennen, sind über seine Wirkung auf andere drüsige, resp. „secernirende" Organe in der jüngsten Zeit Thatsachen gefunden worden, welche mehr als rein pharmakologisches Interesse in Anspruch nehmen. Vor allem möchte ich auf die interessante Thatsache hinweisen, dass Gottlieb [1]) im Gegensatze zu früheren Forschern (Prévost) eine hemmende Wirkung des Atropins auf die Pankreassecretion nicht hat beobachten können, während umgekehrt für ein doch sicher nicht als reine Drüse anzusprechendes Organ, wie es die Niere ist, von Thompson [2]) dem Atropin die Fähigkeit, die Diurese, wenn auch nicht aufzuheben, so doch zu unterbrechen, zugeschrieben ist. In neuester Zeit sind von Tschirwinsky [3]) Beobachtungen über den Einfluss des Mittels auf die Lymphabscheidung gemacht; Tschirwinsky glaubt, ganz ähnliche Wirkungen hier wie bei der Speichelsecretion sehen zu können und daher auch aus pharmakologischen Gründen eine Secretion der Lymphe annehmen zu müssen. Zu den von Tschirwinsky gefundenen Thatsachen kann ich jedoch noch einige neue hinzufügen, welche mir eine andere Deutung auch seiner Resultate nöthig zu machen scheinen.

Gleich in einigen der allerersten Versuche trat mir die auffallende Thatsache entgegen, dass Atropin auch specifisch lymphorrhoisch wirken kann. Ich habe diese Beobachtung wiederholt gemacht, verfüge aber leider nicht über die Möglichkeit, genau angeben zu können, wann und wie dieser Effect des Atropins zu erreichen ist; es mag hierbei aber freilich gleich hinzugefügt werden dürfen, dass auch das Pepton, dessen Einwirkung auf die Blutgerinnung nicht immer (und namentlich nicht bei der von Schmidt-Mühlheim empfohlenen Gabe von 0,26 g pro Kilo Thier) hervortritt, auch auf

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXIII. S. 261. 1894.

2) Du Bois-Reymond's Archiv. 1894. S. 117; Vgl. auch Walti, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXVI. S. 411. 1895.

3) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXIII. S. 155. 1894.

die Lymphe nicht stets dieselbe Einwirkung hat; während im allgemeinen alle Heidenhain'schen Angaben vollkommen bestätigt werden konnten, sah ich einmal gelegentlich nach Peptoninjection sogar ein Sistieren der Lymphabscheidung. Dass es sich bei der beobachteten Lymphsteigerung nach Atropin nicht um irgend welchen Zufall oder gar um einen subjectiven Irrthum handeln kann, beweisen die gleichzeitig angestellten Blutuntersuchungen, die eine Homologie der Atropin-; mit der bekannten Peptonwirkung ergeben haben.

Versuch IV. Pudel, 16,5 Kilo, weiblich, 8 Jahre alt.

Zeit	Lymphmenge in g	pro 10 Min.	
11 h. 10 m. bis 11 h. 20 m.	1,45		Leukocyten: 11 h. 25 m.: 8000
11 h. 20 m. bis 11 h. 30 m.	1,63		12 h. 4½ m.: 8200
11 h. 30 m. bis 11 h. 40 m.	1,13		12 h. 17 m.: 9400
11 h. 40 m. bis 11 h. 50 m.	1,15		Lymphe sehr leicht gerinnend
11 h. 50 m. bis 11 h. 55 m.	? (Gerinnsel)		
11 h. 55 m. bis 12 h. 6 m.	2,0		
12 h. 6 m. bis 12 h. 16 m.	1,5		
Injection von 1 mg Atropin	12 h. 18—19 m.		
12 h. 20 m. bis 12 h. 27½ m.	5,465	6,43	Leukocyten 12 h. 29 m.: 6200
12 h. 27½ m. bis 12 h. 36 m.	13,5	15,9	12 h. 39 m.: 11000
12 h. 36 m. bis 12 h. 46 m.	3,26	3,26	Lymphe scheint ungerinnbar
12 h. 46 m. bis 12 h. 56 m.	2,82	2,42	
12 h. 56 m. bis 1 h. 6 m.	2,57	2,57	
1 h. 6 m. bis 1 h. 16 m.	2,86	2,86	
1 h. 16 m. bis 1 h. 26 m.	0,59	0,59	
1 h. 31 m. Inject. 4 mg Atropin			Lymphproben ergaben leichte Gerinnbarkeit
1 h. 36 m. bis 1 h. 46 m.	5,7		Leukocyten: 1 h. 36½ m. = 4400
1 h. 46 m. bis 1 h. 56 m.	3,67		1 h. 58 m. = 4000
1 h. 56 m. bis 2 h. 6 m.	3,2		

Weitere Atropininjection hat weder auf die Menge, noch die Gerinnbarkeit der Lymphe einen Einfluss.

Die Steigerung der ausgeschiedenen Lymphmengen, die nicht von der Blutdrucksteigerung nach Atropin abhängig ist, geht auch in diesem Versuche einher mit einer verminderten Gerinnbarkeit der Lymphe und einer auffallenden Verminderung der Leukocyten ganz wie dies für das Pepton einerseits von Loewit, andererseits von Heidenhain zuerst beobachtet ist.

In einer weiteren Reihe von Versuchen habe ich nach Atropin bei gleichem Ernährungs-, resp. Fütterungszustand des Thieres nur ganz geringe Vermehrung der Lymphmenge, in anderen Fällen sogar eine ausgesprochene Verminderung gefunden; ich führe dieselben

an, nur um zu zeigen, dass die Verhältnisse nicht so einfach liegen, wie Tschirwinsky angenommen hat, und dass man nicht ohne weiteres aus der Atropinwirkung auf die secretorische Natur der Lymphabsonderung schliessen darf.

Versuch V. Hund von 36½ Kilo., Pudel männl., circa 9 Jahre alt.

Zeit	Lymphmenge in g	Trockensubstanz der Lymphe in Proc.	Gehalt des Serums an Trockensubstanz in Proc.
10 h 50 m bis 11 h — m	4,10	7,34	9,05
11 h — m bis 11 h 10 m	4,08	7,48	—
11 h 10 m bis 11 h 20 m	4,05	7,40	—
11 h 20 m bis 11 h 21 m	Injection von 1 mg Atropin		
11 h 21 m bis 11 h 31 m	2,22	7,23	9,14
11 h 31 m bis 11 h 41 m	2,65	7,46	9,21
11 h 41 m bis 11 h 42 m	Injection von 4 mg Atropin		
11 h 42 m bis 11 h 52 m	2,67	7,43	9,27
11 h 52 m bis 12 h 2 m	2,59	7,48	9,98

Die Lymphe zeigt eine so gesteigerte Gerinnbarkeit, dass trotz Canülenwechsels die Beobachtung während weiterer Perioden unmöglich war.

Versuch VI. Hund von 18,5 Kilo, gewöhnlicher Pintscher circa 3 Jahre alt.

Zeit	Lymphmenge in g	Lymphmenge pro Min.	Trockengehalt der Lymphe in Proc.	Trockengehalt des Blutes in Proc.	Trockengehalt des Serums in Proc.
11 h 7 m bis 11 h 12 m	6,814	1,363	5,88	21,3	7,95
11 h 12 m bis 11 h 23 m	7,965	0,724	5,37	—	—
11 h 23 m Injection von 1 mg Atropin					
11 h 23 m bis 11 h 27 m	1,938	0,485	5,11	23,03	7,92
11 h 29 m bis 11 h 39 m	3,778	0,378	4,83	—	—
11 h 39 m bis 11 h 49 m	4,128	0,413	4,67	23,38	8,23
11 h 49 m Injection von 7 mg Atropin					
11 h 49 m bis 11 h 59 m	3,444	0,344	4,7	—	—
12 h 3,5 m bis 12 h 13,5 m	4,412	0,441	4,92	23,58	7,98
12 h 13,5 m bis 12 h 23,5 m	3,584	0,358	—	—	—

Auch hier erschwerte die leichte Gerinnbarkeit der Lymphe die Beobachtung regelmässiger Perioden. Trockensubstanzbestimmungen ergaben auch in weiteren Versuchen ähnliche Resultate: im allgemeinen nimmt nach Atropininjection der Trockengehalt des Blutes (wie nach Pepton) zu, der des Serums nimmt dagegen nicht ab. Besonders hervorgehoben werden darf wohl, dass mit der Abnahme der Lymphmenge auch der Trockengehalt derselben sich verringerte.

Besonderen Werth glaubte ich noch auf Versuche legen zu müssen, in denen die Lymphabscheidung durch eins der von Heidenhain empfohlenen Mittel besonders gesteigert war, ehe das Atropin an-

gewandt wurde. Aus dem folgenden Versuche geht wohl unzweideutig hervor, dass das Atropin auf die Wirkung der Lymphagoga zweiter Ordnung eine Einwirkung irgend welcher Art nicht hat. Trotz grosser vorausgehender und der Kochsalzinfusion folgender Atropindosen ist eine Verminderung der Lymphorrhoe durchaus nicht zu constatieren.

Versuch VII. Pintscher von 18,5 Kilo, derselbe hatte schon 5 mg Atropin erhalten.

Zeit	Lymphmenge in g	Lymphmenge pro Min.	Trockengehalt der Lymphe in Proc.	Trockengehalt des Serums in Proc.
12 h 14 m bis 12 h 24 m	3,584	0,358	4,87	6,92
12 h 24 m bis 12 h 37 m	Injection von 11 g Kochsalz in 100 Wasser gelöst.			
12 h 24 m bis 12 h 31 m	2,7015	0,386	4,85	—
12 h 31 m bis 12 h 39 m	7,99	1,00	4,90	5,91
Injection von 5 mg Atropin				
12 h 39 m bis 12 h 44 m	5,212	1,042	5,01	12 h 39 m = 6,71
12 h 44 m bis 12 h 49 m	4,6805	0,936	4,28	12 h 40 m = 6,72
12 h 49 m bis 12 h 54 m	5,0115	1,002	4,10	12 h 44 m = 6,19
12 h 54 m bis 1 h 4 m	9,918	0,992	3,97	
1 h 4 m bis 1 h 14 m	8,141	0,814	—	

Aus der bis in die neueste Zeit hinein geführten Discussion über die Wirkungsart der Lymphagoga zweiter Ordnung sind wir über die Wirkung derartiger Infusionen besonders gut unterrichtet; ein Vergleich mit den Normalcurven ergiebt hier, wie in analogen Versuchen, dass selbst hohe Dosen Atropin die künstlich gesteigerte Lymphorrhoe nicht im geringsten beeinflussen.

Etwas anders als bei den Lymphagogis zweiter Ordnung liegen die Verhältnisse bei denen erster Odnung: hier kann man in der That gelegentlich bei ganz hohen Dosen Atropin eine Unterbrechung oder ein Ausbleiben der Peptonwirkung oder doch nur eine geringe Lymphorrhoe beobachten.

Versuch VIII. Hund, Dogge von 30,5 Kilo.

Zeit	Lymphmenge in g	Lymphmenge pro Min.	Trockengehalt der Lymphe in Proc.	Trockengehalt des Blutes in Proc.
11 h 42 m bis 11 h 52 m	6,547	0,655	5,49	—
11 h 52 m bis 12 h 2 m	4,267	0,427	5,45	21,58
12 h 2 m bis 12 h 12 m	3,029	0,303	5,34	—
12 h 12 m bis 12 h 17 m	5,689	0,337	5,18	21,55
Injection von 1 mg Atropin				
12 h 18 m bis 12 h 28 m	0,7825	0,783	4,67	21,59, dann 12 h 33 m = 22,09

Die ausserordentlich gesteigerte Gerinnbarkeit der Lymphe macht die Gewinnung während weiterer Perioden ganz unmöglich. Um 1 h. 5 m. bis 1 h. 15 m. Injection von 7,8 g Pepton, die Lymphe wird röthlicher und ungerinnbar.

		Trockengehalt der Lymphe in Proc.
1 h. 6,5 m. bis 1 h. 16,5 m.	9,350 —0,935	6,65
1 h. 16,5 m. bis 1 h. 26,5 m.	12,6675—1,267	7,68
1 h. 26,5 m. bis 1 h. 36,5 m.	7,669 —0,767	7,24
1 h. 36 m. Injection von 8 mg Atropin		
1 h. 36 m. bis 1 h. 46 m.	0,229—0,023.	

Die Secretion der weniger blutigen, leicht gerinnbaren Lymphe stockt vollkommen.

Dieser Befund ist jedoch durchaus nicht der regelmässige; in anderen Fällen sehen wir wiederum bei hohen Peptondosen die diesen entsprechende Lymphorrhoe, begleitet, wie immer, von einer Leukolyse. Diese Resultate gehören so sehr zu den regelmässigen, und die Befunde, welche über den Trockengehalt der Lymphe, des Blutes und des Serums erhoben wurden, stimmen so vollkommen mit den Angaben, die Heidenhain in seiner grossen Arbeit gemacht hat, überein, dass ich auf eine detaillierte Schilderung füglich verzichten kann. Es mag nur erwähnt werden, dass ich gelegentlich trotz hoher Atropindosen (bis 8 mg) eine Steigerung der abgeschiedenen Lymphmenge bis auf das 8fache nach Pepton habe eintreten sehen.

Warum das Atropin, wie aus den vorhergehenden Versuchsprotokollen hervorgeht, die Lymphabscheidung in so unregelmässiger Weise beeinflusst, hierfür den Grund zu finden, sind, wie bereits erwähnt, umfassendere Untersuchungen über die Einwirkung des Atropins auf die morphologischen und chemischen Verhältnisse des Blutes in Angriff genommen; sie werden uns vielleicht über die Beeinflussung der Lymphbildung besseren Aufschluss geben, als es die Beobachtung der im Ductus thoracicus austretenden Lymphmengen thun kann; denn diese letzteren sind von einer weiteren Reihe von Factoren abhängig.

Die bisherigen Versuche erlauben uns, eine Aussage über die im Anfange der Arbeit gestellte Frage nur in dem Sinne zu geben, dass die Atropineinwirkung sowohl auf die normale, wie auf die durch Lymphagoga gesteigerte Lymphabscheidung eine Bestätigung der von Heidenhain vermutheten secretorischen Natur der Lymphbildung nicht ergiebt; es mag aber ausdrücklich hervorzuheben gestattet sein, dass diese Versuche auch nicht gegen die Heidenhain'sche Hypothese ausgebeutet werden können, seit wir durch Gottlieb's interessante, mit früheren Erfahrungen in Widerspruch

stehende, Pankreasversuche wissen, dass das Atropin nicht auf alle secernierenden Drüsen nur in lähmendem Sinne einwirkt.

Die Atropinversuche liessen mich nun aber noch einige interessante Beobachtungen über die Einwirkung des Peptons auf die Gerinnbarkeit des Blutes machen.

Wie aus den Protokollen ersichtlich, konnte ich den auffallenden Befund erheben, dass, obgleich durch Pepton das Blut ungerinnbar gemacht war, nach Atropininjection das Blut wieder gerinnbar geworden war, ja sogar überaus häufig eine gegen die Norm gesteigerte Gerinnbarkeit zeigte. Um mich von diesem in meinen Lymphversuchen stets beobachteten Befunde noch gesondert zu überzeugen, habe ich an einem kleinen, 5½ Kilo schweren Hunde 2 g Wittepepton in die Vena femoralis injiciert und nach Eintritt der Ungerinnbarkeit langsam in steigenden Dosen Atropin dem Thiere beigebracht. Aber obgleich ich zu ganz hohen Dosen schritt (Hunde vertragen ziemlich viel Atropin, ohne zu sterben), gelang es mir nicht, eine Coagulierbarkeit des Blutes zu erzielen; auch in vitro mit Atropin gemischtes Peptonblut gerann nicht. Dasselbe Resultat erhielt ich, als ich zur Kontrolle Versuche mit Grübler'schem Pepton, das auch stets albumosehaltig ist, machte.

Somit musste die eigenthümliche Erscheinung mit der Anlegung der Lymphfistel in Zusammenhang stehen. In der That kann man sich überzeugen, dass die Schwergerinnbarkeit des Blutes bei einem Lymphfistelhund ausserordentlich schnell nachlässt. Die Erklärung hierfür ist auch ausserordentlich einfach; ohne mich auf die Ausscheidungsverhältnisse injicierten Peptons des näheren einlassen zu wollen, über die wir namentlich durch Hofmeister's grundlegende Versuche genauer unterrichtet sind, möchte ich nach meinem Versuche die Bedeutung der Lymphwege hierfür betonen[1]). Stellt man mit der ausgeschiedenen Lymphe Biuretraction an, so erkennt man leicht, dass durch die Lymphe ein albumosen-, resp. peptonartiger Körper ausgeschieden, und vergleicht man diese Ausscheidung mit der Gerinnbarkeit des Blutes, so erkennt man auch, dass, je mehr von diesem Körper ausgeschieden wird, auch die Beschaffenheit des Blutes um so mehr zum Normalen zurückkehrt. Man ersieht daraus, wofür auch weiter unten ein fernerer Beweis erbracht werden wird, dass die Uncoagulierbarkeit des Blutes eine Art Massenwirkung des Peptons ist, d. h. abhängig von seinem Circulieren (resp. dem Circulieren des aus den Albumosen im Körper etwa entstehenden Körpers) im

1) Vgl. auch Shore, Journal of Physiology. XI. S. 528. 1890.

Blute ist. Verkürzt man künstlich seine Circulationsdauer, indem man es aus dem Ductus thoracicus nicht in das Venensystem einfliessen, sondern durch eine Fistel herausfliessen lässt, so nimmt auch die Uncoagulierbarkeit des Blutes in rapider Weise ab. Injicirt man in dieses durch Anlegung einer Lymphfistel wieder gerinnbar gemachte Blut Atropin, so nimmt, wie die obigen vielfältigen Versuche ergeben haben, die Gerinnbarkeit des Blutes zu. Bei den mancherlei Homologien, die in Bezug auf die Blut- und Lymphwirkung nun die obigen Untersuchungen für Atropin und Pepton ergeben haben (wie schon oben bemerkt, ist mir Ungerinnbarkeit des Blutes und Verminderung des Lymphabflusses nach Pepton auch einmal begegnet, über Lymphorrhoe, Leukolyse etc. nach Atropin, vgl. oben Versuch IV), war es nun angezeigt, die Einwirkung wiederholter Peptoninjectionen auf Lymphfistelhunde zu untersuchen. Hier haben in der That die Versuche das erwartete Resultat ergeben.

Versuch X. Hund von 30 Kilo, unbestimmbarer Race.

Das normale Blut gerinnt in 5—7 Minuten. Um 12 h. 18 m. Injection von 9 g Pepton-Grübler. Die ersten Blutproben sind ungerinnbar, das um 12 h. 30½ m. entnommene Blut ist um 12 h. 43 m. (noch nicht ganz fest) geronnen, das um 12 h. 36½ m. entnommene um 12 h. 45 m., das um 12 h. 45 m. entnommene ist um 12 h. 50 m. ganz fest geronnen; die Biuretreaction ist in der Lymphe bald nach der Injection mit steigender Intensität nachzuweisen.

Um 12 h. 54 m.—12 h. 57 m. werden dem Hunde von neuem 6 g Pepton injicirt, das um 12 h. 58 m. entnommene Blut gerinnt sofort, das von 1 h. 1½ um 1 h. 4½ m., das von 1 h. 5 m. um 1 h. 6 m., das von 1 h. 10 m. um 1 h. 11 m. Trotz weiterer grosser Dosen Pepton ist weder eine Schwer-, noch eine Umgerinnbarkeit des Blutes zu erzielen.

Wie man sieht, haben erneute Peptoninjectionen das durch Anlegung der Lymphfistel schnell wieder gerinnbar gewordene Peptonblut nur in dem Sinne zu alterieren vermocht, dass die Gerinnbarkeit sogar gesteigert war. Setzt man die Peptoninjectionen selbst bis zu tödtlichen Dosen fort, so gelingt es doch nicht wieder, eine Ungerinnbarkeit des Blutes herbeizuführen. Da diese Immunität des wieder gerinnbar gewordenen Blutes gegen Peptoninjection von französischen Forschern freilich auf einem ganz anderen Wege gefunden worden ist, so will ich in das Arbeitsgebiet der genannten Herren nicht weiter eingreifen und hier nur noch einen Versuch anführen, der, ebenfalls ohne Kenntniss obiger Arbeiten angestellt, mit denselben in erfreulicher Uebereinstimmung sich befindet. Zur Entscheidung der Frage, ob die durch Lymphfistel bald erworbene Immunität gegen weitere Peptoninjectionen auch übertragbar ist, habe

ich einen solchen immun gemachten Hund verbluten lassen und das Serum einem anderen Hunde in die Bauchhöhle injiciert, wodurch dieser Hund gegen Peptoneinspritzungen selbst auch immunisiert, die Immunität also, ebenso wie die Ungerinnbarkeit in früheren Versuchen, durch Serum, resp. Blut übertragen wurde. Obgleich ein Versuch dieser Art bei den Tücken, die das Pepton bei Gerinnungsversuchen bietet, nicht unbedingte Sicherheit gewährt, so gewinnt er diese doch durch die gute Uebereinstimmung mit einem ähnlichen Resultat von Contejean[1]).

Dafür dass die Ungerinnbarkeit des Blutes von der Anwesenheit der resp. Albumose im Thierkörper abhängig ist, resp. mit ihr parallel geht, ist ein weiterer Beweis darin zu sehen, dass die Gerinnbarkeit des Blutes dann wieder eintritt, wenn die durch die Injiection im Blute gesetzten Veränderungen schwinden, letzteres tritt (nach Neumeister) nach 3 Stunden ein.

Für die Frage nach der durch Lymphagoga hervorgerufenen Lymphorrhoe gewinnt die Untersuchung des Blutes eine gewisse Bedeutung. Es liegt ursprünglich nahe, die Lymphorrhoe nach Pepton mit der Ungerinnbarkeit des Blutes und den dadurch geänderten physikalischen (und chemischen) Bedingungen (Viscosität) in Zusammenhang zu bringen. Wenn Heidenhain bei seiner vermuthungsweisen Aufstellung einer Lymphsecretionstheorie auf diesen Punkt keinen Werth gelegt hat, so hat er damit Recht behalten. Wie meine Versuche zeigen, kann man durch Peptoneinspritzungen, die auf das Blut gar keinen Einfluss oder höchstens den einer gesteigerten Gerinnbarkeit haben, doch Lymphorrhoe erzeugen. (Inwieweit die Leukolyse hierbei eine Rolle spielt, müssen weitere Versuche lehren.) Aus diesem Grunde möchte ich auch auf die Beobachtung, dass mit Lymphnachlass eine gesteigerte Gerinnbarkeit der Lymphe einhergeht, kein allzugrosses Gewicht legen, muss doch schon aus äusseren Gründen gesteigerte Gerinnbarkeit der Lymphe mit Verminderung der aus dem Ductus austretenden Quantitäten einhergehen, ohne dass wir daraus auf die Lymphbildung in den Geweben einen Schluss zu ziehen berechtigt wären.

1) Comp. rendues Soc. die Biologie 10. Nov. 1894. p. 716. Archive de Physiologie 5. VII. p. 245. 1894.

IX.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

123. Zur quantitativen Wirkung von Blausäure, Arsen und Phosphor auf das isolirte Froschherz.

von

Otto Loewi.

(Mit 2 Abbildungen.)

Blausäure, Arsen und Phosphor beeinträchtigen in hervorragender Weise die Leistungsfähigkeit des Froschherzens. Als Ursache hiervon gilt eine lähmende Wirkung der genannten Substanzen auf die excitomotorischen Herzganglien, der sich später und bei entsprechender Dosirung eine Lähmung der contractilen Elemente des Herzens anschliessen soll. Die Art und Weise, in der die Versuche über diesen Gegenstand angestellt sind, liess keine rechte Würdigung der quantitativen Wirkung der genannten Stoffe, namentlich der schwächeren Grade, auf das Froschherz zu. Da es aber gerade von hohem Interesse ist, wie viel von den erwähnten Lähmungserscheinungen auf Rechnung der Muskel-, wie viel auf Rechnung der Ganglienlähmung zu setzen ist, andererseits die Beobachtung der reinen Herzwirkung am isolirten, unter möglichst günstigen äusseren Bedingungen arbeitenden Herzen am ehesten gelingt, so suchte ich, den Gegenstand von dieser Seite zu bearbeiten.

I. Blausäure.

Preyer[1]) beobachtete bei Fröschen nach subcutanen und innerlichen Gaben von Blausäure bedeutende Herabsetzung der Pulsfrequenz, weiter minutenlangen Herzstillstand, in der Folge unregelmässigen Puls; schliesslich trat Erholung ein, oder das Herz blieb in Systole oder in Diastole stehen. Den Stillstand führt Preyer auf Vagusreizung zurück. Die unter Umständen eintretende Erholung auf eine

1) Die Blausäure, 2 Theile. Bonn 1870.

der Vagusreizung folgende, durch sie bedingte Ermüdung uud Lähmung. Ferner sollen bei Ausbleiben der Erholung die excitomotorischen Ganglien gelähmt sein, und nach sehr grossen Gaben soll der Herzmuskel funktionsuntüchtig werden. In den Versuchsprotokollen sind keinerlei Belege für die zuletzt aufgestellten Behauptungen zu finden.

An Säugetieren konnte Preyer nach vorheriger Vagusdurchschneidung und nach sonst tödtlichen Dosen kaum eine Beeinträchtigung der Herzthätigkeit beobachten, ganz in Uebereinstimmung mit seiner Annahme betreffs Vagusreiz. Nur viel grössere als letale Dosen erwiesen sich wirksam.

Gegen Preyer's Erklärungsversuche wandte sich Boehm[1]; nach seinen Versuchen an Warmblütern schloss er eine Betheiligung des Vagus am Zustandekommen der Blausäurewirkung völlig aus. Er hielt vielmehr eine centrale Lähmung der Gefässnervencentren vielleicht auch der NN. accelerantes für die Ursache der Vergiftungserscheinungen.

Eigene Versuche.

Die Versuche wurden sämtlich an William's[2]) Froschherzapparat angestellt. Die Blausäure wurde in frisch bereiteter 2%iger Lösung angewandt und, jedesmal vor dem Versuch entsprechend verdünnt, 100 ccm der als Nährflüssigkeit dienenden isotonischen und isoviscosen Kochsalzgummilösung nach Albanese[3]) zugefügt. Nachdem das Herz einige Zeit in der Nährlösung gearbeitet hatte, liess ich die das Gift haltenden 100 ccm der Nährlösung durchströmen. Es muss von vornherein bemerkt werden, dass gerade die Bestimmung der quantitativen Wirksamkeit der Blausäure mit grossen Schwierigkeiten verknüpft ist, weil die Blausäurelösung sehr leicht zersetzlich ist, und die Wirksamkeit von Lösungen derselben Concentration innerhalb oft ziemlich weiter Grenzen schwankt; das eine Mal führt eine Gabe nach einer Stunde Herzstillstand herbei, während sie ein anderes Mal erst nach 2 Stunden in dieser Weise wirkt. Ein weiterer Umstand, der in hervorragender Weise die Sicherheit der Resultate beeinträchtigt, ist der Unterschied, der meist im Erregungszustand der Herzen vorhanden ist, und der sie befähigt, der Giftwirkung je nachdem einen grösseren oder geringeren Widerstand zu leisten. Die Concurrenz der beiden genannten Momente zwang mich, von der Bestimmung der kleinsten

1) Boehm und Knie, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. II. S. 129. 1874.
2) Ebenda. Bd. XIII. S. 1. 1881.
3) Ebenda. Bd. XXXII. S. 297. 1893.

eben noch Stillstand herbeiführenden Concentration abzusehen, und ich beschränkte mich darauf, die Unterschiede in der Wirksamkeit verschieden grosser Dosen zu beobachten, indem ich durch Wiederholung derselben Versuche die Unsicherheit der Resultate zu mindern suchte.

Eine Menge von 0,00625 ccm der 2procentigen Lösung auf 100 ccm Nährlösung in der oben beschriebenen Weise dem Herzen zugeführt, setzt die Pulsfrequenz von Anfang an herab ebenso die Grösse des Pulsvolums; letzteres kommt dadurch zu Stande, dass die diastolische Erschlaffung des Herzens zunimmt, während gleichzeitig die Systole unvollkommen wird. Aber 4 Stunden nach der Vergiftung schlägt das Herz noch regelmässig und kräftig, nach 16 Stunden antwortet es auf mechanische und faradische Reize mit kräftigen Einzelzuckungen.

Tabelle I.

Zeit	Puls-volum [1]	Pulsfrequenz in ½ Min.	Diastol. Erschlaffung [2]	Bemerkungen
4 h 45 m	2,8	27	12	Kochsalzgummilösung.
4 h 55 m	2,7	25	12,2	
4 h 57 m bis 5 h	—	—	—	Durchspülung mit 0,00625 ccm 2proc. Lösung.
5 h 2 m	2	25	10,5	
5 h 5 m	1,5	26	10,1	
5 h 10 m	1,4	24	8,6	
5 h 15 m	1,2	25	8,3	
5 h 21 m	1,8	14	8	Diastolische Pause verlängert.
5 h 30 m	1,5	17	8	
5 h 35 m	1,2	14	8,1	
5 h 50 m	—	—	—	Wechsel in der Grösse der Pulsvolumina von 0,5—1,5.
6 h 15 m	1,2	10	7,8	
6 h 20 m	1,1	5	7,9	Lange diastolische Pausen.
6 h 30 m	0,8	—	7,7	Frequenz irregulär.
6 h 50 m	1,6	6	7,8	Herzthätigkeit wieder ganz regelmässig.
6 h 55 m	1,5	7	7,9	
7 h — m	1,4	8	7,6	
8 h 7 m	1,7	9	7,6	Versuch abgebrochen.

25. Juni Morgens 9 h. steht das Herz diastolisch still und antwortet auf mechanische und faradische Reize mit kräftigen Einzelzuckungen.

Eine Menge von 0,0125 ccm 2 proc. Blausäure auf 100 ccm Nährlösung setzt die Grösse des Pulses rapid herab, weniger schnell die

1) Gemessen in mm an der Verschiebung der Flüssigkeitssäule, die mit dem das Herz umgebenden Reservoir communicirt.

2) Ausgedrückt durch den Theilstrich der Scala, bis zu der die ebenerwähnte Flüssigkeitssäule in der Diastole vorrückt.

Pulsfrequenz. Die starke diastolische Entfaltung der Vorhöfe und der Ventrikel tritt sofort nach der Einführung des Giftes auf. Nach ½ Stunde bereits steht das Herz prall gefüllt in Diastole still. Erneute Durchspülung mit Nährlösung bringt Erholung hervor, ohne jedoch das Pulsvolumen auf die frühere Grösse zu bringen.

Tabelle II.

Zeit	Puls-volumen	Pulsfrequenz	Diastol. Erschlaffung	Absolute Kraft[1]	Bemerkungen
5 h 20 m	4	28	13	—	Kochsalzgummilösung.
5 h 25 m	4	28	13	—	
5 h 27 m	—	—	—	50	
5 h 32 m	3,8	27	13,2	—	
5 h 45 m	—	—	—	—	0,0125 ccm 2proc. Blausäure.
5 h 47 m	3	25	11,1	—	
5 h 52 m	2,5	22	10,2	—	
5 h 54 m	—	—	—	28	
6 h — m	1,3	20	10,3	—	
6 h 8 m	0,6	18	10,1	—	
6 h 10 m	0,1	16	10,3	—	
6 h 15 m	—	—	—	—	Stillstand in Diastole.
6 h 20 m	—	—	—	—	Gummikochsalzlösung.
6 h 40 m	1,5	20	10,2	—	
6 h 50 m	1,8	19	10,3	—	
7 h — m	1,7	18	9,8	—	Erholung.

Darstellung der diastolischen Erschlaffung am Kymographion nach Vergiftung mit derselben Menge:

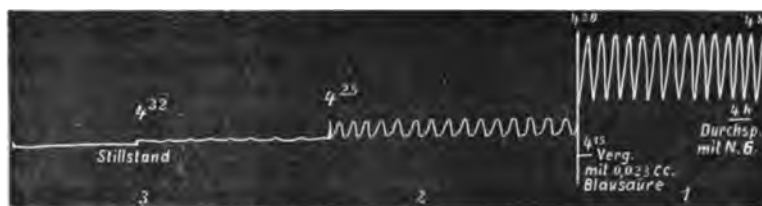


Fig. 1.



Fig. 2.

1) Bestimmt in Centimetern die Höhe der Flüssigkeitssäule, deren Druck das Herz in der Systole eben nicht mehr zu überwinden vermag.

Eine Menge von **0,5 ccm** 2 proc. Blausäure auf 100 ccm Nährlösung wirkt in derselben Weise, der diastolische Stillstand tritt aber bereits nach 20 Minuten ein, und die Pulsfrequenz sinkt von Anfang an rapide. Erneute Durchspülung führte zu unvollkommener Erholung.

Ein Menge von **1 ccm** 2 procent. Blausäure auf 100 ccm Nährlösung führt nach 12 Minuten zum diastolischen Stillstand.

TABELLE III.

Zeit	Pulsvolumen	Pulsfrequenz	Diastol. Erschlaffung	Absolute Kraft	Bemerkungen
12 h 10 m	5,2	20	10,8	—	Kochsalzgummilösung.
12 h 15 m	5,2	19	10,2	—	
12 h 20 m	—	—	—	40	
12 h 27 m	4,9	20	10	—	
12 h 41 m	—	—	—	—	1 ccm 2 proc. Blausäure.
12 h 43 m	1,2	15	9	—	
12 h 45 m	0,5	14	7,5	—	
12 h 47 m	—	—	—	5 1/2	Nach Messung der absoluten Kraft Stillstand auf mechanischen Reiz:
12 h 50 m	0,1	10	7	—	
12 h 52 m	—	—	—	—	Stillstand in Diastole.
12 h 54 m	—	—	—	—	Nährlösung.
1 h 10 m	1,7	10	8	—	
1 h 15 m	1,6	10	8	—	Erholung.

Eine Menge von **2 ccm** der 2 procent. Lösung auf 100 ccm Nährlösung führt noch während der Durchspülung zum diastolischen Stillstand des Herzens, der aber ebenfalls durch erneute Durchspülung mit Nährlösung aufgehoben wird: die Erholung ist aber keine vollständige.

Das Vergiftungsbild gestaltet sich jedesmal in derselben Weise: es handelt sich um eine Herabsetzung sämmtlicher Funktionen, sowohl bei der Anwendung grosser wie kleiner Gaben. Es sinkt die Pulsfrequenz, die absolute Kraft und das Pulsvolumen: letzteres kommt, wie bereits oben gesagt, dadurch zu Stande, dass bei einer grösseren diastolischen Erschlaffung des Herzens die Stärke der Systole abnimmt, so dass bis zum Stillstand die Grösse des Herzens in der Systole immer mehr sich der diastolischen nähert.

Da Atropin nach Eintritt des Herzstillstandes unwirksam ist, so können wir eine Betheiligung der Hemmungsvorrichtungen am Zustandekommen des Vergiftungsbildes ausschliessen. Da ferner auch nach grossen Gaben sich nach dem Stillstand durch elektrische und mechanische Reize Einzelzuckungen erzielen lassen, so ist auch eine Lähmung des Herzmuskels nicht als Ursache der Vergiftungserschei-

nungen anzusprechen. Wir haben es vielmehr mit einer Lähmung der motorischen Herzganglien zu thun, die sich entsprechend der Flüchtigkeit des Giftes ausgleichen lässt.

II. Arsen.

Sklarek [1]) beobachtete nach subcutaner Injection von 2 Proc. arseniger Säure und arsenigsauren Salzen am freigelegten Froschherz Abnahme der Schlagfrequenz und der Grösse der Systole bis zum diastolischen Stillstand. Da er nach diesem durch Anwendung mechanischer und elektrischer Reize zwar an der gereizten Stelle eine circumscripte Contraction erzielte, aber nicht rhytmische Contraction des Herzens, so schloss er auf eine durch Arsen bewirkte Abnahme der Leistungsfähigkeit der motorischen Ganglien.

Lesser [2]) gab arsenigsaures Natrium subcutan und intravenös und legte ferner das Herz in $2^1/_2$proc. Arseniklösung ein. Auch er erhielt nach dem Stillstand Contraction nur an der vom Reiz unmittelbar betroffenen Stelle. Zuweilen erhielt er allerdings gar keine Contraction, was er auf die Concentration der Lösung schiebt. Trotzdem vernachlässigt er diese Erscheinung im Resumé seiner Arbeit völlig und schliesst sich genau an die Sklarek'sche Deutung an. Er betont sogar ausdrücklich, dass die Herzmusculatur durch Arsen nicht gelähmt wird.

Kunze [3]) stellt ebenfalls Abnahme der Leistungsfähigkeit des Froschherzens fest, sowohl nach Isolirung und Einlegung in Arsenlösung, wie nach subcutaner und intravenöser Injection. Er unterscheidet nicht zwischen Muskel und Ganglienlähmung, sondern fasst die Abnahme der Energie als eine Folge der Stoffwechselwirkung des Arsens auf. Danach bewirkt das Arsen eine Oxydationshemmung, welche sehr wohl im Stande ist, bei entsprechend kleinen Gaben das Säugethierherz nach dem Tode eine Zeitlang leistungsfähig zu erhalten. Beim Frosch dagegen verläuft die Oxydation nach dem Tode so langsam, dass eine weitere Hemmung derselben durch das Arsen die mit der Leistung verbundene Zersetzung und so die Leistung selbst hindert, also auch in kleineren Gaben schädlich wirkt.

Eigene Versuche.

Die Versuche wurden sämmtlich an Williams' Apparat ausgeführt. Als Präparat diente das arsenigsaure Natrium, das eine ge-

1) Archiv f. Anatomie u. Physiologie 1866.
2) Virchow's Archiv. Bd. LXXIII. S. 398. 1878.
3) Zeitschrift f. rationelle Medicin 1866.

naue Dosirung und Feststellung seiner quantitativen Wirkung erlaubt; es wurde in wenig Wasser gelöst, wie die Blausäure 100 ccm der Nährflüssigkeit zugesetzt und dem Herzen zugeleitet. Als Nährflüssigkeit dienten hier ausser der Kochsalzgummilösung Kochsalzblutlösung.

0,00002 Proc. arsenigsaures Natrium haltige Nährflüssigkeit ist ohne Einfluss auf die Herzthätigkeit.

0,0001 Proc. führt allmählich zu starker diastolischer Erschlaffung des Herzens und zu gleichzeitiger Abnahme der Grösse des Pulsvolumens infolge Abschwächung der Systole; nach Stunden nimmt auch die Frequenz ab. Das Herz schlägt noch nach 5 Stunden.

Tabelle IV.

Zeit	Pulsvolumen	Pulsfrequenz	Diastol. Erschlaffung	Bemerkungen
11 h 12 m	2,8	33	9,3	Kochsalzgummilösung.
11 h 18 m	2,9	33	9,3	
11 h 20 m	—	—	—	0,0001 Proc. arsenigsaures Na.
11 h 25 m	3	33	8,9	
11 h 30 m	3	32	7,5	
11 h 45 m	3	32	6,2	
11 h 50 m	2,5	30	4,3	
11 h 55 m	1,5	30	4	
12 h — m	0,5	30	4,1	
12 h 5 m	0,4	29	3,9	
12 h 20 m	0,5	28	3,9	
1 h 20 m	0,5	14	4	
2 h 20 m	0,7	11	3,8	
3 h 20 m	0,5	11	3,9	
4 h 20 m	0,6	10	3,9	Versuch abgebrochen.

0,0005 Proc. führt unter denselben Erscheinungen nach 1 3/4 Stunden zum diastolischen Stillstand. Danach beantwortet das Herz Reize aller Art mit rhythmischen Contractionen. Die Erregbarkeit für elektrische Reize erlischt dabei vor der für mechanische Reize.

Tabelle V.

Zeit	Pulsvolumen	Pulsfrequenz	Diastol. Erschlaffung	Bemerkungen
3 h 55 m	4,8	30	13,2	Kochsalzgummilösung.
4 h 12 m	4,9	30	13,1	
4 h 15 m	—	—	—	0,0005 Proc. arsenigs. Na.
4 h 20 m	4,8	31	12,7	
4 h 25 m	4,4	30	12	
4 h 30 m	4	30	11,4	

Zeit	Puls-volumen	Pulsfre-quenz	Diastol. Erschlaf-fung	Bemerkungen
4 h 40 m	3,6	30	10,5	
4 h 50 m	3,4	29	9,6	
5 h — m	3.2	28	9	
5 h 10 m	2,5	29	8,2	
5 h 20 m	1,4	26	8,1	
5 h 30 m	0,9	21	8,1	
5 h 35 m	0,4	14	7,8	
5 h 45 m	0,1	8	7,8	
5 h 50 m	0,005	6	7,5	
6 h — m	—	—	7,5	Diastolischer Stillstand.

6 h. 6 m. 3malige Reizung des Herzens mit dem faradischen Strom bei Rollenabstand 35 bewirkt kleine rhythmische Contractionen, die 10 Minuten andauern.

6 h. 17 m. 2 faradische Reize bei Rollenabstand 15 bewirken etwas weniger frequente aber kräftigere Contractionen.

6 h. 25 m. Streifen des Ventrikels mit der Bleifeder bewirkt ziemlich starke rhythmische Contractionen, die nach 30 Minuten schwächer werden und um 7 Uhr aufhören.

7 h. — m. Faradischer Reiz bei Rollenabstand 10 ist unwirksam. Dagegen folgen mehrmaligem Auspressen des Herzens wiederum circa $^1/_2$ Stunde andauernde seltene, mittelstarke Contractionen.

8 h. — m. Das Herz ist unerregbar.

0,002 Proc. führt nach 50 Minuten zum diastolischen Stillstand. Die diastolische Erschlaffung nach Zufuhr des Giftes ist oft so plötzlich und ausgiebig, dass der um den Venensinus gelegte Faden nicht mehr hält, und das Herz durchlässt. Oefters platzt das Herz auch an einer anderen Stelle. Nach dem Stillstand kann das Herz wie in dem eben beschriebenen Versuch durch elektrische und mechanische Reize zur Contraction gebracht werden.

Tabelle VI.

Zeit	Puls-volumen	Pulsfre-quenz	Diastol. Erschlaf-fung	Bemerkungen
5 h 10 m	4,5	20	12,1	Salzblutlösung.
5 h 20 m	4,4	19	12,2	
5 h 30 m	—	—	—	0,002 Proc. arsenigs. Na.
5 h 45 m	2,6	23	7	
5 h 50 m	1,5	21	6,8	
6 h — m	1,1	14	6,9	
6 h 5 m	0,7	13	6,8	Diastolische Pausen.
6 h 10 m	0,4	12	7	
6 h 12 m	—	—	—	Einige Tropfen Atrop. sulf. 0,2 Proc.
6 h 18 m	—	—	—	Minime, nicht zählbare Schwankungen.
6 h 18 m	—	—	—	Durchspülung mit frischer Lösung.
6 h 19 m	—	—	—	Minim Schwankungen.
6 h 21 m	—	—	—	Diastolischer Stillstand.

6 h. 25 m. Faradischer Einzelreiz (Rollenabstand 35): kleine rhythmische Contractionen.

7 h. 30 m. Faradische Reize (Rollenabstand 10): wirkungslos.

7 h. 35 m. Auspressen des Ventrikels, als einziger noch wirksamer Reiz macht grössere, rhythmische Contractionen.

0,02 Proc. führt in etwas mehr als einer halben Stunde zum diastolischen Stillstand, wonach das Herz auf keinen Reiz mehr antwortet. Die absolute Kraft sinkt wie auch bei den kleineren Dosen.

Tabelle VII.

Zeit	Pulsvolumen	Pulsfrequenz	Diastolische Erschlaffung	Absolute Kraft	Bemerkungen
5 h — m	3,3	20	14,5	—	Salzblutlösung.
5 h 5 m	3,3	20	14,5	—	
5 h 10 m	—	—	—	50	
5 h 15 m	3	19	14,7	—	
5 h 20 m	—	—	—	—	0,02 Proc. arsenigs. Na.
5 h 25 m	2,4	20	8	—	
5 h 30 m	1,6	22	7,8	—	
5 h 35 m	1,3	20	7,9	—	
5 h 40 m	0,3	18	8,3	—	
5 h 45 m	0,1	14	7,8	—	Kleine diastolische Pausen.
5 h 50 m	—	—	—	26	
5 h 55 m	0,05	12	7,8	—	
6 h — m	—	—	—	—	Stillstand in Diastole.

6 h. 2 m. Weder mechanische, noch die stärksten, faradischen Reize bei Rollenabstand 10 bringen auch nur minime Zuckung hervor.

Das Bild der Arsenvergiftung gestaltet sich am Froschherzen, abgesehen von kleinen Unterschieden, die die Abnahme der Frequenz betreffen, analog dem der Blausäurevergiftung; aber die Erscheinungen müssen hier doch anders gedeutet werden als dort.

Steht das Herz infolge der Blausäurevergiftung still, sei diese durch grosse oder kleine Gaben bewirkt, so erhalten wir jedesmal auf Reize Einzelzuckungen. Ist der Stillstand durch Arsen bewirkt, und zwar durch Gaben bis 0,02 Proc., so erhalten wir lange Zeit grössere oder kleinere rhythmische Contractionen. Nach Gaben von 0,02 Proc. und darüber bleiben alle Reize wirkungslos. Während wir es bei Blausäure mit einer Lähmung der Ganglien zu thun haben, bewirken Arsengaben bis 0,02 Proc. sowohl eine beginnende Lähmung der Ganglien als auch der Musculatur, die nach grösseren Gaben völlig gelähmt wird.

III. Phosphor.

Hans Meyer[1]) fand nach subcutaner Injection von 10 mg Phosphor, den er in Form einer Emulsion anwandte, nach einer Stunde das Herz prall gefüllt in diastolischem Stillstand. Auf kräftige Berührung antwortete der Ventrikel mit Contractionen; die Vorhöfe schlugen noch schwach. Nach einiger Zeit erhielt er keinerlei Reaction mehr. Meyer schliesst auf Lähmung der nervösen Centren mit einige Zeit darauf folgender Muskellähmung. Bei Versuchen mit dem am Williams'schen Apparat arbeitenden Herzen, das unter Luftabschluss in eine etwas kohlensaures Natrium enthaltende Emulsion von Phosphoröl tauchte, erzielte Meyer nach dem Stillstand keinerlei Contraction; er führt dies auf die zu starke Muskelwirkung der Emulsion zurück.

Hauser[2]), der am Williams'schen Apparat arbeitete, speiste das Herz mit Salzblutlösung, die er erst über Phosphorstücke streichen liess. Er beobachtete nach wenigen Minuten eine vorher meist durch einige unregelmässige diastolische Pausen angekündigte, sehr bedeutende Herabminderung des Pulsvolums, die rapide zunehmend binnen kürzester Zeit zur vollständigen diastolischen Erschlaffung des Herzens hinüberleitete. Die Frequenz erschien hierbei eigenthümlicher Weise im ganzen wenig tangirt. Bei erneuter Durchspülung mit frischer Salzblutlösung trat Erholung unvollkommen oder gar nicht ein. Die Wirkung des Phosphors wurde beschleunigt durch Erwärmung auf Körpertemperatur und nachherige Abkühlung, verlangsamt durch Rühren des Phosphorblutes so lange, bis kein Phosphorgeruch mehr wahrzunehmen war.

Eigene Versuche.

Zunächst handelte es sich für mich darum, die Versuche Hauser's zu wiederholen. Aber obwohl ich genau mich an Hauser's[1]) (l. c.) Methode hielt, wobei ich wie dieser, den Vorzug genoss, von Herrn Dr. Albanese unterstützt zu werden, gelang es mir auf keine Weise, im Monat Mai die Resultate Hauser's zu erzielen. Die Abnahme der Functionsfähigkeit war zwar meist festzustellen; diese betraf aber einmal das Pulsvolumen, ein andermal die Frequenz, welche letztere Hauser betont, nie beobachtet zu haben. Stillstand wurde einmal, und zwar erst nach 3 Stunden beobachtet. Ein Versuch aus dem Monat Mai sei in extenso mitgetheilt.

---

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XIV. S. 313. 1882.

2) Ebenda, Bd. XXXVI. S. 165. 1895.

TABELLE VIII.

Zeit	Puls-volumen	Pulsfre-quenz	Diastol. Erschlaf-fung	Absolute Kraft	Bemerkungen
5 h 50 m	5,6	16	13,6	—	Salzblutlösung.
5 h 55 m	—	—	—	39½	
6 h — m	5,3	16	13,8	—	
6 h 10 m	5,8	13	13,5	—	
6 h 11 m	—	—	—	—	Salzblutlösung über Phosphor geleitet.
6 h 12 m	5,7	11,5	13,7	—	
6 h 13 m	—	—	—	—	Diastolische Pausen von 10 Secunden.
6 h 14 m	6	3,5	13,2	—	Diastolische Pausen von 10 Secunden.
6 h 20 m	—	—	—	28	
6 h 24 m	5,7	1	—	—	Lange Diastolische Pausen.
6 h 26 m	4,5	14	13,7	—	Herzthätigkeit irregulär.
6 h 30 m	5,7	3,5	13,1	—	Herzthätigkeit irregulär.
6 h 40 m	5,5	6,5	13,5	—	Herzthätigkeit irregulär.
6 h 42 m	—	—	—	30	Herzthätigkeit irregulär.
6 h 50 m	6	7	13	—	
7 h — m	—	—	—	—	Versuch abgebrochen.

Auch Versuche mit Salzgummilösung, in der Phosphor einige Tage gelegen hatte, fielen nicht anders aus. Da Herr Professor Schmiedeberg annahm, dass es sich vielleicht um einen abnormen Reizzustand des Froschherzens zu dieser Jahreszeit handle, so versetzten wir die Salzblutlösung mit etwas Apomorphin zur Ausgleichung und erhielten darauf in der That Stillstand, nachdem wir die Lösung über Phosphor geleitet hatten. Allerdings stellten wir auch hier eine Abnahme der Frequenz fest.

TABELLE IX.

Zeit	Puls-volumen	Pulsfre-quenz	Diastol. Erschlaf-fung	Bemerkungen
5 h — m	4,4	16	12,5	0,0025 proc. Apomorph. mur. haltige Salzblutlösung.
5 h 15 m	4,3	16	12,6	
5 h 17 m	4,6	17	12,4	
5 h 18 m	—	—	—	Salzblutlösung über Phosphor geleitet.
5 h 25 m	3,8	21	11,7	
5 h 32 m	3,3	24	11,9	
5 h 35 m	1,8	26	12,3	
5 h 37 m	1,3	25	12,2	
5 h 50 m	1	15	12,1	Diastolische Pausen.
5 h 55 m	0,4	8	12,4	
6 h 10 m	0,05	4	11,8	
6 h 15 m	—	—	—	Stillstand in Diastole.

Erst gegen Mitte Juni gelang es mir, die Resultate Hauser's zu erzielen. Der Stillstand trat auch da allerdings erst nach 1½ Stunden ein, aber der Verlauf der Vergiftung war dem von Hauser

beschriebenen ganz analog. Namentlich beobachtete auch ich keine Abnahme der Pulsfrequenz. Der Herzmuskel reagirte auf keinen Reiz, nachdem er diastolisch stillstand. Auswaschung mit frischer Lösung blieb erfolglos. Da keinerlei Abweichung von dem von Hauser in extenso mitgetheilten Versuch zu beobachten ist, verzichte ich auf die Wiedergabe eines solchen.

Es lähmt danach der Phosphor den Herzmuskel. Ob quantitative Unterschiede in der Wirkung bestehen, konnte ich auf Grund der von uns gewählten Methode nicht feststellen.

X.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg i. E.

124. Ueber die Bedingungen des Auftretens der Glykosurie nach der Kohlenoxydvergiftung.

Von

Cand. med. **Walther Straub**

aus München.

Unter den zahlreichen, auf experimentellem Wege erzeugten Glykosurie- oder Diabetesformen ist die im Anschluss an Kohlenoxyd- und Kohlendunstvergiftung häufig beobachtete Zuckerausscheidung im Harn ein noch verhältnissmässig wenig durchforschtes Gebiet.

Die schon früher [1]) von Aerzten und Experimentatoren manchmal beobachtete Glykosurie nach Kohlenoxydvergiftung wurde zuerst 1869 von Senff [2]) eingehender studirt. Es gelang ihm auf Grund seiner Untersuchungen, der Glykosurie nach der Kohlenoxydvergiftung das Bürgerrecht als wissenschaftliche Thatsache zu sichern.

Senff's Untersuchungen erfahren in der Folgezeit eine stattliche Anzahl von Bestätigungen sowohl durch Beobachtungen im Experiment als auch bei Unfällen. So fanden Biefel und Pollek [3]) bei Vergiftung mit Kohlenoxyd, Kohlendunst und Leuchtgas den Harn von Kaninchen in der Mehrzahl der Fälle stark zuckerhaltig. Frerichs [4]) vermisste bei 16 in seiner Klinik zur Behandlung gekommenen Fällen nur in 5 Fällen Zucker im Harn. Ebenso Jaksch [5]), der noch weiter geht und die Glykosurie als selten fehlendes Symptom der Kohlen-

1) v. Friedberg, Die Vergiftung durch Kohlendunst. Berlin 1866. Claude Bernard, Leçons sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses. 1857. p. 161.

2) Ueber den Diabetes nach der Kohlenoxydathmung. Diss. Dorpat 1869.

3) Ueber Kohlendunst- und Leuchtgasvergiftung. Zeitschrift f. Biologie. 1880. Bd. XVI.

4) Ueber Diabetes. Berlin 1884.

5) Ueber Glykosurie bei CO-Vergiftung. Prager medicinische Wochenschrift 1882. Nr. 17.

oxydvergiftung ansieht. Ollivier[1]) fand bei 2 Fällen noch nach 2 Tagen Glykosurie u. a. m.

Durch Thierexperimente hat in neuerer Zeit Araki[2]) an Hunden, Kaninchen und Hühnern Senff's Resultate bestätigt.

Merkwürdiger Weise ist es Garofalo[3]) in 14 Versuchen an Hunden mit Kohlenoxyd- und Leuchtgas nicht ein einziges Mal gelungen, Glykosurie nach der Vergiftung zu beobachten, so dass er „auf Grund seiner Versuche behaupten zu dürfen glaubt, dass, wo Zuckerharn bei Kohlenoxydvergiftung beobachtet worden ist, dies ein zufälliger Befund war, und dass sich dasselbe bei Versuchsthieren viel seltener und schwerer erzielen lässt, als Senff angegeben hat.“

Die Ergebnisse von Senff's und Garofalo's Versuchen stehen sich diametral gegenüber. Uebrigens wird auch bei Unglücksfällen durch Kohlenoxydvergiftung einige Male ausdrücklich bemerkt, dass Glykosurie nicht zur Beobachtung gelangt ist, so z. B. von Becker[4]), Marthen[5]), in 2 Fällen von Münzer und Palma.[6])

Es giebt also Bedingungen, unter denen die Glykosurie nach der Kohlenoxydvergiftung nicht zu Stande kommt. Diese Bedingungen des Nichtauftretens und somit auch das Auftreten der Glykosurie zu erforschen und festzustellen, ist der Zweck meiner Untersuchungen gewesen. Es sei mir gestattet, vorauszuschicken, dass eine Bedingung des Ausbleibens der Glykosurie schon von Senff festgestellt und von Araki bestätigt ist, namentlich der Hungerzustand. Senff liess einen Hund, der bei einer früheren Kohlenoxydvergiftung reichlich Zucker im Harn hatte, hungern und fand nach einer am 3. Hungertage vorgenommenen Vergiftung keinen Zucker mehr.

Versuchsanordnung.

Zur Vergiftung verwandte ich ausschliesslich reines Kohlenoxyd, das ich aus ameisensaurem Natrium und concentrirter Schwefelsäure

1) Sur la glycosurie dans l'asphyxie par les vapeurs de charbon. Archives genérales de médecin. Nov. 1879.

2) Ueber die Bildung von Milchsäure und Glykose im Organismus. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. XV.

3) Untersuchungen über Glykosurie bei Kohlenoxyd- und Leuchtgasvergiftung. Moleschott's Untersuchungen. Bd. XV.

4) Ueber Nachkrankheiten der Kohlenoxydvergiftung. Deutsche med. Wochenschrift 1890.

5) Beiträge zur Kenntniss der CO-Vergiftung. Virchow's Archiv für path. Anat. Bd. CXXXVI.

6) Prager Zeitschrift für Heilkunde 1894.

arstellte, durch Waschen mit concentrirter Schwefelsäure und Kalilauge reinigte und im grossen Gasometer aufbewahrte. Als Versuchsthiere benutzte ich ausschliesslich männliche Hunde, die unmittelbar vor der Vergiftung katheterisirt wurden.

Die Vergiftung geschah auf folgende Weise. Mit dem unter Wasserdruck stehenden Gasometer steht durch Gummischlauch eine Thierblase in Verbindung, in die ein T-Rohr mündet; der eine Schenkel des T-Rohres steht mit dem Gasometer, der andere mit einer gleichfalls aus Thierblase bestehenden Kappe in Verbindung, die dem Thiere über die Schnauze gestülpt wird. Die Blase mit dem T-Rohr wird nach Bedarf aus dem Gasometer gefüllt; das Thier athmet auf diese Weise das Gas ohne Druck aus der Blase.

Als Maass der Vergiftungsintensität wählte ich Anfangs die Zeit, doch kam ich in der Folge davon, weil unsicher in der Dosirung, ab; ich richtete mich blos nach der Schwere der Vergiftungserscheinungen, so zwar, dass ich mit der Vergiftung aufhörte, wenn die Athmung deutlich beschleunigt wurde, und die Streckkrämpfe einsetzten.

Manchmal war es nöthig, die Thiere durch künstliche Athmung wieder zu beleben, besonders wenn der Puls aussetzte, oder das Herz still stand, doch suchte ich, um die Vergiftungsintensität nicht abzuschwächen, möglichst geringen Gebrauch davon zu machen.

Die Vergiftungserscheinungen sind folgende. Wenige Secunden nach Beginn der Einathmung schreien die Thiere laut auf — jedoch nur in den ersten paar Vergiftungen, später liessen sie es und machten sich anscheinend überhaupt nicht mehr viel aus der Vergiftung —, fallen zur Seite, die Streckkrämpfe setzen ein, der Kopf wird ad maximum zurückgebogen, der Thorax verharrt in Exspirationsstellung, häufig unwillkürliche Kothentleerung. Würde man nun noch weiter einathmen lassen, so würde das Thier trotz künstlicher Athmung zugrunde gehen, wie es mir zweimal passirt ist. Die Krämpfe lösen sich nach kurzer Zeit, zuerst an den hinteren Extremitäten. Das Thier liegt nun in völliger Narkose, Reflexe bis auf den Cornealreflex erloschen. Nach der 2. Vergiftung setzt in fast allen Fällen eine geradezu profuse Speichelsekretion ein, die Thiere sind zum Schluss einer Vergiftungsreihe an der Brust von Speichel ganz durchnässt. Erbrechen trat sehr häufig einmal im Laufe einer Vergiftungsreihe ein.

Die Erholung aus der Vergiftung ist eine erstaunlich rasche und sichere. Kurze Zeit nach der letzten Vergiftung sind die Thiere so normal, wie vor der ersten.

Trotzdem ich mehrmals Hunde während 14 Tagen täglich ver-

giftete, sah ich nie Erscheinungen einer chronischen Vergiftung, wie ich allerdings auch nie eine Gewöhnung wahrnehmen konnte.

Senff's Beobachtung betreffend die Temperaturabnahme während der Vergiftung fand ich auch an meinen Hunden bestätigt, die Pulsfrequenz stieg im Laufe der Erholung um bedeutendes, während der Einathmung war sie regelmässig verlangsamt. Ich werde darauf an anderer Stelle zurückkommen.

Zum qualitativen Zuckernachweis wurde in den meisten Fällen die Trommer'sche Probe benutzt, einige Male auch die Gährungsprobe und die Polarisation zu Rathe gezogen [1]).

Zur quantitativen Bestimmung diente die von O. Schmiedeberg angegebene mit Mannit hergestellte Modification der Fehling'schen Lösung. [2])

Ich stellte meine Versuche zunächst an Hunden an, die mit Fleisch gefüttert wurden.

Versuch I. 5. December 1895.

Männlicher Hund von 7,0 kg Körpergewicht. Wird seit 4 Tagen mit täglich 500 g Pferdefleisch gefüttert. Letzte Fütterung am 4. December 1895 Abends 8 h. Vor dem Versuche durch den Katheter 50 ccm dunkelgelben, trüben, sauren Harn ohne Eiweiss und Zucker entnommen.

10 h. 30 m. 1. Vergiftung während 45 Sec.; Symptome wie oben beschrieben. Das Thier hat sich nach 8 Min. so weit erholt, dass es vom Operationstische zu fliehen versucht. Puls 64.

10 h. 40 m. 2. Vergiftung während 45 Sec.; Erscheinungen etwas heftiger. Puls 136. Künstliche Athmung durch rhythmische Thoraxcompression.

10 h. 50 m. 3. Vergiftung während 25 Sec.; Symptome wie oben, profuse Speichelsecretion. Spontan werden circa 20 ccm Harn entleert, die verloren gehen. Durch Katheter werden weitere 20 ccm Harn entnommen.

11 h. 10 m. Das Thier geht unter heftigen klonischen Krämpfen in allen Extremitäten und Hals trotz künstlicher Respiration zu Grunde. Pupillen ad maximum dilatirt. Thorax in exspiratorischer Stellung.

Die sofort ausgeführte Section ergab keinen Befund.

1) Um meinen reducirenden Körper als Traubenzucker zu charakterisiren, prüfte ich den reducirenden Harn mehrmals mit immer positivem Resultate auf Reduction, Gährung und Polarisation, 3 Proben, welche Hoppe-Seyler in seinem Handbuch der physiologischen und pathologischen Analyse für den Nachweis von Traubenzucker erlangt.

2) Ich benütze die Gelegenheit, die nahezu unbegrenzt haltbare Mannit-Kupferlösung zur quantitativen Zuckerbestimmung aufs nachdrücklichste zu empfehlen. Sie ist merkwürdiger Weise im Verhältniss zu ihren Vorzügen noch viel zu wenig bekannt. Genauere Angaben siehe Archiv für experimentelle Pharmakologie und Therapie. Bd. XXVIII. S. 363.

Harnuntersuchung.

Die durch Katheter nach der 3. Vergiftung entleerten 20 ccm Harn reducirten Fehling'sche Lösung stark. Titrirung ergab einen Zuckergehalt von 4,5 Proc. Bei der Section fanden sich in der Blase etwa 10 ccm Harn mit bedeutendem Zuckergehalte.

Versuch II. 7. December 1896.

Männlicher Hund von 5,2 kg Gewicht. Bisher zu keinem Versuche benutzt. Seit 4 Tagen ausschliesslich Fleischnahrung. Letzte Fütterung am 6. December Abends 8 Uhr.

12 h. 5 m. 1. Vergiftung. Die Einathmung wird unterbrochen, sobald die Respiration beschleunigt wird, was nach 20 Sec. eintritt. Athmung kommt von selbst in Gang. Unwillkürliche Kothentleerung.

12 h. 7 m. 2. Vergiftung. Symptome wie bei der ersten. Athmung setzt von selbst ein. Puls 108.

12 h. 10 m. 3. Vergiftung. Das Thier erholt sich langsam mit künstlicher Athmung. Puls 172, sehr schwach.

12 h. 20 m. 4. Vergiftung.

12 h. 25 m. 5. Vergiftung.

Das Thier kommt in seinen Käfig zurück, taumelt einige Zeit, erholt sich aber rasch und vollständig.

Harnuntersuchung.

1. Harn vor der Vergiftung: 50 ccm, dunkelgelb, Reaction schwach sauer; kein Eiweiss; kein Zucker.

2. Harn von 12 h. 30 m, unmittelbar nach der letzten Vergiftung: 15 ccm, trüb, schwach sauer, deutlicher Zuckergehalt; durch Titriren 0,9 Proc. Zucker ermittelt.

3. Harn von 1 h. 10 m.: 60 ccm, hellgelb, sauer, stark zuckerhaltig; Titrirung ergiebt 3,65 Proc. Zucker. Spuren Eiweiss.

4. Harn von 1 h. 50 m.: 15 ccm, etwas dunkler als der vorige, sauer; Titrirung ergiebt 2,8 Proc. Zucker.

5. Harn von 2 h. 50 m.: 15 ccm, dunkelgelb; kein Zucker; kein Eiweiss.

Ob im Einflusse der Vergiftung eine gesteigerte Diurese auftrat, kann mit Sicherheit nicht angegeben werden. Der Harn vor der Vergiftung hatte 1077 spec. Gewicht, der zuckerreichste Harn von 1 h. 10 m., der als auf dem Höhepunkte der Giftwirkung entstanden angenommen werden darf, hatte blos 1044 spec. Gewicht.

Im Ganzen wurden während $2^3/_4$ Stunden 105 ccm Harn secernirt.

Die Versuche ergaben, dass unter der Kohlenoxydvergiftung eine recht beträchtliche Glykosurie auftritt. Das Resultat fand ich im Laufe meiner Untersuchungen an anderen, mit Fleisch gefütterten Hunden unter ähnlichen Bedingungen mehrmals bestätigt.

Ich prüfte nunmehr die Erscheinungen nach Brotfütterung, von dem Gedanken ausgehend, es möchte auch hier, wie beim

Diabetes mellitus, vermehrte Kohlehydratzufuhr vermehrte Glykosurie zur Folge haben.

Versuch III. 10. December 1895.

Derselbe Hund wie bei Versuch II. Seit 3 Tagen mit täglich 200 g Brot und etwas Milch gefüttert. Gewicht 5,4 kg. Die Blase wird vor der 1. Vergiftung entleert.

10 h. 15 m. 1. Vergiftung. Starke Krämpfe. Unwillkürliche Entleerung von circa 30 ccm Harn, der verloren geht, ebenso unwillkürlicher Kothabgang.

10 h. 25 m. 2. Vergiftung. Erbrechen von schleimigen Massen, wenig Speisereste.

10 h. 30 m. 3. Vergiftung.

10 h. 35 m. 4. Vergiftung.

Das Thier wird auf den Boden gesetzt, es versucht, im Zimmer umherzulaufen, fällt aber wegen der Parese der hinteren Extremitäten immer zurück; später lang andauernde Uhrzeigerbewegungen. Sonst geht die Erholung rasch und glatt von statten.

Harnuntersuchung.

1. Harn von 10 h. 10 m., unmittelbar vor der Vergiftung: 30 ccm, dunkelgelb, schwach alkalisch, trübe.
2. Harn von 10 h. 40 m., unmittelbar nach der letzten Vergiftung: 7 ccm, hellgelb, sauer, keine Spur Zucker, wenig Eiweiss.
3. Harn von 11 h. 15 m.: 10 ccm, alkalisch, kein Zucker. Eiweiss.
4. Harn von 12 h.: 10 ccm, alkalisch, kein Zucker. Eiweiss.
5. Harn von 4 h. 15 m.: 30 ccm, alkalisch, kein Zucker. Eiweiss.

Auch der in der Folge im Ablaufgefässe unter dem Käfige gefundene Harn wurde als zuckerfrei erkannt.

Versuch IV. 13. December 1895.

Derselbe Hund, weiter mit täglich 200 g Brot und 100 ccm Milch gefüttert. Körpergewicht 5,3 kg. Letzte Fütterung am 12. December 1895 Abends 6 Uhr. Die Blase wird vor der 1. Vergiftung entleert.

10 h. 50 m. 1. Vergiftung. Streckkrämpfe, profuse Salivation, Kothentleerung.

10 h. 57 m. 2. Vergiftung. Künstliche Athmung zur Wiederbelebung.

11 h. 3 m. 3. Vergiftung.
11 h. 12 m. 4. Vergiftung. } Athmung kommt von selbst in Gang.
11 h. 20 m. 5. Vergiftung.

Erholung geht wie in den vorigen Versuchen sehr rasch vor sich. Auch hier zeigt sich die Parese der Hinterextremität und auffallender Bewegungstrieb.

Harnuntersuchung.

Der vor der Vergiftung entnommene Harn von schwach alkalischer Reaction, ohne Zucker und Eiweiss. Sowohl der unmittelbar nach der letzten Vergiftung entnommene Harn, als auch der von den vier nächsten halben Stunden zeigt keine Spur von Zucker.

Die Versuchsergebnisse, die ich gleichfalls später an anderen Hunden unter denselben Bedingungen bestätigt fand, ergeben also die überraschende Thatsache, dass bei überwiegender Kohlehydratzufuhr bei der Vergiftung kein Zucker in den Harn übergeht. Um die Verhältnisse einfacher zu gestalten, verfütterte ich in einigen weiteren Versuchen Traubenzucker.

Versuch V. 14. December 1895.

Derselbe Hund. Letzte Fütterung am 13. December 1895 Abends 9 Uhr mit 150 g Brot und 300 g Milch.

Am 14. December Morgens bekommt das Thier 10,0 g Traubenzucker in 100 g Milch gelöst.

Nach einer Stunde wird das Thier 2 mal stark vergiftet.

Nach der 2. Vergiftung erbrach das Thier den grössten Theil der aufgenommenen Flüssigkeit, der Versuch wird deshalb abgebrochen.

Die Untersuchung des Harnes ergab weder vor, noch nach der Vergiftung Zuckergehalt, jedoch ein wenig Eiweiss.[1])

Versuch VI. 16. December 1895.

Derselbe Hund. Täglich 150 g Brot, seit dem letzten Versuche am 14. December jedoch ohne Milch.

$1\frac{1}{2}$ Stunden vor der Vergiftung werden 5,0 g Traubenzucker, in 100 g Wasser gelöst, gegeben.

Von 11 h. 50 m. bis 12 h. 10 m. wird das Thier 4 mal stark vergiftet. Symptome wie gewöhnlich; nach der 2. Vergiftung profuse Salivation. Zweimal muss künstliche Athmung gemacht werden.

Harnuntersuchung.

Harn von 11 h. 45 m., vor der Vergiftung, schwach sauer, kein Zucker.
Harn von 12 h. 50 m. schwach alkalisch, kein Zucker.
Harn von 4 h. 20 m. desgl.

Versuch VII. 17. December 1895.

Derselbe Hund. Körpergewicht 5,5 kg. Letzte Fütterung am 16. December mit 150 g Brot.

Am 17. December Morgens 8 h. werden 50 g Brot, 100 g Milch und dazu 12 g Traubenzucker gegeben.

11 h. 5 m. 1. Vergiftung. Bis zum Eintreten der Krämpfe.

11 h. 10 m. 2. Vergiftung. Es wird ein kleiner Theil des aufgenommenen Brotes erbrochen. Das Erbrochene reducirt Fehling'sche Lösung unbedeutend, es ist also anzunehmen, dass der Traubenzucker fast vollständig zur Resorption kam.

11 h. 10 m. 3. Vergiftung. } Künstliche Athmung.
11 h. 35 m. 4. Vergiftung. }

1) Die vorübergehende Albuminurie ist ein constanter Befund, der jedesmal, wo darauf geachtet wurde, gemacht worden ist. Auch Senff, Garofalo, Araki haben mit ziemlicher Regelmässigkeit Eiweiss im Harn gefunden.

Harnuntersuchung.

Harn vor der Vergiftung sauer, klar, kein Zucker.

Der Harn, der nach der Vergiftung in Zwischenräumen von je 1/2 Stunde entnommen wurde, zeigte Spuren Eiweiss, jedoch keinen Zucker; Reaction erst alkalisch, dann neutral.

Also: Weder Kohlehydrate, noch fertiger Traubenzucker gehen unter dem Einfluss der Kohlenoxydvergiftung in den Harn über. Die in Versuch I und II constatirte beträchtliche Glykosurie ist folglich bedingt durch die Fleischfütterung, mit anderen Worten der Zucker ist aus dem verfütterten Fleisch entstanden, zum mindesten bei meinem Versuchshund.

Um dies zu erweisen, bekommt der Hund von nun an wieder Fleisch.

Versuch VIII. 19. December 1895.

Derselbe Hund. Seit dem 17. December mit täglich 500 g Pferdefleisch gefüttert. Körpergewicht 5,57 kg.

Am 19. December werden 2 Stunden vor dem Versuche 300 g Fleisch gegeben.

Von 11 h. 5 m. bis 11 h. 30 m. 4 mal vergiftet. Nach der 2. Vergiftung erbricht das Thier 290 g des vorher verfütterten Fleisches.

Harnuntersuchung.

Harn vor der Vergiftung ohne Eiweiss und Zucker.
11 h. 30 m. 7 ccm sauren Harnes ohne Zucker.
12 h. — m. 10 ccm alkalischen Harnes ohne Zucker.
12 h. 30 m. 10 ccm schwächer alkalischen Harnes ohne Zucker.

Versuch IX. 20. December 1895.

Derselbe Hund. Am Vorabend mit 250 g Fleisch gefüttert.

Am 20. December Morgens 10 h. werden 400 g Fleisch gegeben.

Von 1 h. 25 m. bis 1 h. 45 m. wird das Thier 4 mal stark vergiftet. Nach der 2. Vergiftung werden 350 g[1]) des aufgenommenen Fleisches wieder erbrochen, es standen also nur 50 g in Resorption.

Harnuntersuchung.

Harn vor der Vergiftung schwach sauer, ohne Eiweiss und Zucker.
Harn von 1 h. 50 m.: 20 ccm, hellgelb, deutliche Zuckerreaction.
Harn von 4 h. 30 m.: 30 ccm ohne Zucker.
Der zuckerhaltige Harn wurde quantitativ nicht untersucht.

Dasselbe Resultat, d. h. Wiederauftreten der Glykosurie nach der Kohlenoxydvergiftung bei Fleischfütterung, hatten zwei weitere Versuche an demselben Hunde, die mitzutheilen ich für unnöthig halte.

1) Es wurde selbstverständlich nur das in festen Stücken entleerte Fleisch gewogen.

Das negative Resultat von VIII ist leicht erklärlich. Der Hund befand sich vom 7. bis 17. December im Eiweisshunger. Wenn auch die allein beweisende Stoffwechseluntersuchung nicht gemacht wurde, so glaube ich doch, annehmen zu dürfen, dass das zweimal vor dem Versuch verfütterte Eiweiss theils angesetzt, theils im Organismus zerstört worden ist. Von den vor der Vergiftung gegebenen 300 g Fleisch standen nur 10 g in Resorption, da 290 g im Versuch erbrochen wurden.

Um eine mögliche, an diesem Hunde bestehende individuelle Disposition zur Glykosurie auszuschliessen, werden die gewonnenen Resultate an einem zweiten Hunde controlirt.

Versuch X. 20. Januar 1896.

Männlicher Hund, Fox-Terrier von 10,47 kg Gewicht, sehr fett. Seit Wochen mit täglich 500 g Pferdefleisch gefüttert.

Das Thier bekommt 5 Tage vor dem Versuche ausschliesslich kohlehydratreiche Nahrung: gekochte Kartoffeln, Brot, dazu reichlich Wasser.

Letzte Fütterung am 19. Januar 1896 Abends. Vor dem Versuche werden 100 g Brot gegeben.

Das Thier wird von 10 h. 40 m. bis 11 h. 10 m. 3 mal stark vergiftet. Vergiftungserscheinungen wie bei den anderen Versuchen. Profuse Salivation, Streckkrämpfe, unwillkürliche Kothentleerung. Die Erholung aus den 3 Vergiftungen war eine langsame mit Anwendung der künstlichen Athmung. Lange dauernder Collapszustand.

Nach der 2. Vergiftung werden wenige Speisereste erbrochen, ein Beweis, dass das vor dem Versuche verfütterte Brot noch in Resorption stand.

Harnuntersuchung.

Harn unmittelbar vor der Vergiftung sehr concentrirt, alkalische Reaction, kein Zucker, kein Eiweiss.

11 h. 10 m., nach der letzten Vergiftung, durch Katheter 7 ccm alkalischen, dunkelgelben Harnes ohne Zucker entnommen.

11 h. 45 m.: 25 ccm etwas helleren, alkalischen Harnes. Zuckergehalt 0,76 Proc.

2 h. 20 m.: 30 ccm alkalischen Harnes ohne Zucker.

Versuch XI. 22. Januar 1896.

Derselbe Hund. Körpergewicht 9,9 kg.

Letzte Fütterung am 21. Januar 1896 abends mit 200 g Brot.

Das Thier wird von 9 h. 55 m. bis 10 h. 30 m. viermal sehr stark vergiftet. Nach der 2. Vergiftung werden wenige Speisereste erbrochen.

Harnuntersuchung.

Harn vor der Vergiftung alkalisch, ohne Zucker.

10 h. 30 m., nach der letzten Vergiftung: 15 ccm alkalischen Harns ohne Zucker.

11 h. 20 m.: 10 ccm Harn mit 0,6 Proc. Zucker.

3 h. — m.: 15 ccm Harn ohne Zucker.

Die in diesen beiden Versuchen erzielte geringe Glykosurie von 0,76 Proc., resp. 0,6 Proc. Zucker in geringen Mengen Harn steht in keinem Verhältniss zu den Mengen der aufgenommenen Kohlehydrate, wenn der Zucker als aus ihnen stammend angesehen werden soll.

Um das offenbar noch vorhandene reichliche Körpereiweiss zu vermindern, liess ich den Hund während 6 Tagen hungern.

Versuch XII. 28. Januar 1896.

Derselbe Hund, von nunmehr 9,2 kg Körpergewicht, bekommt am 27. Januar Abends 200 g Brot mit Wasser; am 28. Januar werden eine Stunde vor der Vergiftung 50 g Brot gegeben.

Von 11 h. 25 m. bis 11 h. 55 m. wird das Thier viermal stark vergiftet. Nach der 4. Vergiftung werden spärliche Mengen Brot erbrochen.

Harnuntersuchung.

Vor der Vergiftung 50 ccm klaren, neutralen Harnes ohne Eiweiss und Zucker entnommen.

10 h. 50 m., nach der 3. Vergiftung: 2 ccm ohne Zuckerreaction.
12 h. 30 m.: 20 ccm, alkalisch, kein Zucker.
1 h. — m.: 15 ccm, alkalisch, kein Zucker.
3 h. 40 m.: 40 ccm, alkalisch, kein Zucker.

Die Versuche ergeben auch an diesem Hunde, dass durch Brotfütterung eine Eiweissverarmung erzielt werden kann, bei der Glykosurie nach der Kohlenoxydvergiftung nicht auftritt.

Ich benutzte den nunmehr erreichten Zustand des Thieres zu Fütterungsversuchen mit reinem Zucker.

Versuche mit Milchzucker.

Versuch XIII. 29. Januar 1896.

Derselbe Hund. Körpergewicht 9,0 kg. Letzte Fütterung am 28. Jan. Abends 9 h. mit 200 g Brot.

Am 29. Januar 10 h. 30 m. werden 40 g Milchzucker, in 300 g Wasser gelöst, gegeben.

Das Thier wird nun von 11 h. 15 m. bis 11 h. 30 m. 3 mal stark vergiftet. Nach der letzten Vergiftung wird wenig schleimige Flüssigkeit erbrochen.

Harnuntersuchung.

Harn vor der Vergiftung sauer, ohne Zucker.
Harn von 11 h. 45 m. klar, neutral, ohne Zucker.
Harn von 12 h. 10 m. trüb, dunkelgelb, deutliche Zuckerreaction.
Harn von 6 h. neutral, kein Zucker.
Spontan wurde von 12 h. bis 6 h. kein Harn gelassen.

Versuch XIV. 30. Januar 1896.

Derselbe Hund; am Vorabend mit 200 g Brot, 500 ccm Wasser und 20 g Milchzucker gefüttert. Während der Nacht wurde kein Harn gelassen.

Am 30. Januar Morgens 10 h. 30 m. werden durch Katheter 230 ccm klaren, hellgelben Harnes von deutlicher, aber schwacher Zuckerreaction entnommen.

Nunmehr bekommt der Hund 100 g Brot, 500 ccm Wasser und 50 g Milchzucker.

Nach 5 Stunden, Nachmittags 3 h. 30 m., finden sich im Ablaufgefässe 30 ccm klaren, neutralen Harnes von schwacher, aber deutlicher Zuckerreaction.

Ebenso werden um 4 h. durch Katheter 250 ccm neutralen Harnes mit schwachem Zuckergehalte erhalten.

Nunmehr wurde das Thier von 4 h. bis 4 h. 35 m. 3 mal stark vergiftet, nach der 3. Vergiftung spärliches Erbrechen von zuckerhaltiger Flüssigkeit. Diarrhoischer Stuhl.

Harnuntersuchung.

4 h. 45 m., nach der 3. Vergiftung, wenige Cubikcentimeter trüben Harnes mit geringem Zuckergehalte entnommen.

6 h. Harn neutral, klar, mit geringem Zuckergehalte.

8 h. Harn zuckerfrei.

Der Zuckergehalt der Harne in diesen beiden Versuchen ist ein so geringer gewesen, dass eine Bestimmung mit Mannit-Kupferlösung unmöglich war. Wenn die Glykosurie oder, um mich vorsichtiger auszudrücken, die Zuckerausscheidung durch die Vergiftung gesteigert wurde, so war auch diese Steigerung noch so gering, dass für sie die Unbestimmbarkeit mit Mannit-Kupferlösung die obere Grenze war.

Das in Versuch XIV mit Sicherheit mehrmals beobachtete Auftreten von Zucker auch ohne Vergiftung lässt sich auf zweierlei Art denken: Entweder ist die Zuckerausscheidung noch die Folge der am 29. Mai vorgenommenen Vergiftung, oder sie ist alimentäre Glykosurie, resp. Lactosurie.[1])

Die erste Annahme, lange dauernde Intoleranz des Organismus gegen fertig eingeführten Zucker, fände ihr Analogon in den Untersuchungen von E. Münzer und P. Palma[2]), die bei Kohlendunstvergiftung an Menschen in zwei schweren Fällen einige Tage nach der Vergiftung auf verfütterte 100 g Traubenzucker Glykosurie auftreten sahen, doch handelt es sich bei den beiden Forschern um Menschen, um Kohlengasvergiftung und um verfütterten Traubenzucker.

---

1) Wegen der geringen Menge des ausgeschiedenen Zuckers war eine Bestimmung mit dem Polarisationsapparat unmöglich.

2) Ueber den Stoffwechsel des Menschen bei Kohlendunstvergiftung. Prager Zeitschr. f. Heilkunde 1894.

Für die zweite Annahme sprechen die zwar gleichfalls am Menschen vorgenommenen Untersuchungen von Moritz[1]), welcher weitgehende Intoleranz des normalen menschlichen Organismus gegen verfütterten Milchzucker fand, so zwar, dass ein Mann von 70 kg Gewicht schon nach 50 g Milchzucker Zucker ausschied.

Um die Frage zu entscheiden, werden folgende Versuche gemacht:

An demselben Tage (30. Januar 1896) bekommt das Thier, nachdem der Harn um 8 h. zuckerfrei gefunden, wie gewöhnlich 200 g Brot in 500 ccm Wasser, jedoch ohne Milchzucker.

Am anderen Morgen um 11 h. 30 m. — der Harn ist immer noch zuckerfrei — werden mit 100 g Brot und 500 ccm Wasser wieder 50 g Milchzucker gegeben. Vergiftung wird keine vorgenommen.

Harnuntersuchung.

11 h. 25 m. Vor der Fütterung: zuckerfrei.
3 h. 45 m. durch Katheter 80 ccm mit schwachem Zuckergehalte.
5 h. 30 m. besteht die Zuckerausscheidung noch.
7 h. — m. ist sie verschwunden.

Nach 2 Tagen bekommt das Thier, nachdem der Harn zuckerfrei ist, am 1. Februar 1896 Nachmittags 1 h. 30 m. 50 g Brot und 30 g Milchzucker in 500 ccm Wasser.

Der in der Folge mehrmals entnommene Harn zeigte keine Spur von Zucker.

Dies Resultat hat immer noch zweierlei Deutungen: Einmal: die durch die Vergiftung von 30. Januar geschaffene glykosurische Disposition besteht nicht mehr, oder zweitens die Quantität von 30 g Milchzucker ist zu gering, um alimentäre Glykosurie hervorgerufen.

Zur Entscheidung der Frage machte ich folgenden Versuch: Nach den Ergebnissen des Versuches XIV war die Zuckerausscheidung 4 Stunden nach der Vergiftung verschwunden, nach dem Fütterungsversuch am 1. Februar 1896 ist eine Quantität von 30 g Milchzucker wenigtens an dem vorliegenden Hunde nicht im Stande, Glykosurie zu machen.

Ich fütterte am 2. Februar lediglich 200 g Brot und 500 g Wasser. Am 3. Februar 1896 vergiftete ich von 11 h. 30 m. bis 12 h. 4 mal sehr stark und gab 4 Stunden, also nach einem Zeitraum, in welchem am 30. Januar 1896 (Versuch XIV) die Glykosurie aufgehört hat, 30 g Milchzucker, ein Quantum, das nach dem Fütterungsversuch vom 1. Februar 1896 keine Glykosurie verursachte. Da der in den nächsten 24. Stunden entnommene Harn keine Spur von Zucker zeigt, ist die Frage dahin zu entscheiden:

---

1) Deutsches Archiv für klin. Medicin. Bd. XLVI.

1. Die in Versuch XIII nach der Vergiftung und in Versuch XIV vor und nach der Vergiftung aufgetretene Glykosurie ist eine alimentäre.

2. Durch die Kohlenoxydvergiftung wird eine Disposition des Organismus, später eingeführten Milchzucker unverbrannt auszuführen, nicht geschaffen.

3. Milchzucker wird unter dem Einfluss der Kohlenoxydvergiftung nicht ausgeschieden.

Das Thier wurde nunmehr 3 Tage lang zu keinem Versuche benutzt. Ich bemerke auch hier wieder, dass es nach wie vor völlig gesund war und durch die Vergiftungen keinen Schaden genommen hat.

Versuch mit Traubenzucker.

Versuch XV. 7. Februar 1896.

Derselbe Hund bekommt am Vorabende, 8 h., 200 g Brot, 50 g Traubenzucker und 500 ccm Wasser.

Am 7. Februar 9 h. 45 m. werden mit der Schlundsonde weitere 50 g Traubenzucker gegeben.

Von 10 h. 30 m. bis 11 h. 10 m. wird 4 mal stark vergiftet. Kein Erbrechen.

Harnuntersuchung.

Harn im Ablaufgefässe bis 9 h. Morgens (7. Februar) ohne Zucker.

9 h. 40 m. 100 ccm ohne Zucker.

11 h. 10 m. Nach der letzten Vergiftung 10 ccm ohne Zucker.

Der an demselben Tage noch 4 mal untersuchte Harn zeigte sich immer zuckerfrei.

Dasselbe Resultat hatte ein später ausgeführter Versuch, in dem 1 Stunde vor der Vergiftung 50 g Traubenzucker und unmittelbar nach der Vergiftung weitere 50 g gegeben worden. Also: auch Traubenzucker geht unter dem Einfluss der Kohlenoxydvergiftung nicht in den Harn über.

Versuch mit Stärke.

Versuch XVI. 28. Februar 1896.

Derselbe Hund, seit 3 Tagen mit Brot gefüttert. Körpergewicht 8,7 kg. Letzte Fütterung am 28. Februar Abends 9 h. mit 200 g Brot.

Am 29. Februar werden durch die Schlundsonde 50 g Stärke in 200 ccm kalten Wassers gegeben.

Nach einer Stunde wird von 12 h. bis 1 h. 5 mal stark vergiftet. Nach der 3. Vergiftung wird wenig Stärke erbrochen. In diesem Versuche wurden Temperatur und Pulszahl folgendermaassen bestimmt:

Vor der Vergiftung . .	Temp. 38,2	Puls 120
Nach der 1. Vergiftung	= 38,4	= 160
= = 2. =	= 37,6	= 220
= = 3. =	= 37,4	= 216

Nach 5 Minuten . . . . Temp. 37,0 Puls 160
Nach der 5. Vergiftung = 36,8 = 160

Harnuntersuchung.

Vor der Vergiftung: alkalisch, kein Zucker.
2 h. 45 m.: durch Katheter 30 ccm, alkalisch, ohne Zucker.
Ebenso alle späteren Harne.

Wie nach den vorhergehenden Versuchen zu erwarten war, macht auch Stärkefütterung unter dem Einfluss der Kohlenoxydvergiftung keine Glykosurie.

Auf Grund der im Vorstehenden mitgetheilten Untersuchungen bin ich zu dem Schlusse gezwungen, dass die Glykosurie nach der Kohlenoxydvergiftung da, wo sie auftrat, durch die Fleischfütterung bedingt war, mit anderen Worten, dass der Zucker aus dem verfütterten Fleisch entstanden ist.

Um aber die zuckerbildenden Bestandtheile des Muskelfleisches zu erkennen, wurden in 3 Versuchsreihen die 3 Bestandtheile des Muskelfleisches: Extractstoffe, Eisweiss und Leim verfüttert.

Versuch mit Fleischextract.

Versuch XVII. 14. Februar 1896.

Der Hund aus Versuch XV bekommt vom 7.—14. Februar täglich neben 200 g Brot die Extractivstoffe von 500 g Fleisch. Der Fleischextract wurde auf folgende Weise bereitet: 500 g Pferdefleisch mit möglichst wenig Fett wurden mit der Fleischhackmaschine zu Brei zerrieben, mit kaltem Wasser übergossen und 2 Stunden lang unter zeitweiligem Ersatz des verdampften Wassers im Kochen erhalten, nach dem Erkalten die Flüssigkeit abfiltrirt.

Mit dem ausgepressten und ausgewaschenen Rückstande wurde ein Controlhund gleichfalls vom 7.—14. Februar täglich gefüttert.

Wie Versuch XV ergiebt, ist der mit den Extractivstoffen gefütterte Hund in dem Zustande des Eiweisshungers, der nach der Kohlenoxydvergiftung keine Glykosurie auftreten lässt.

Am 14. Februar 1896 werden beide Hunde gleichzeitig 4 mal stark vergiftet; bei keinem trat Erbrechen auf; nunmehr bekam Hund I unmittelbar nach der letzten Vergiftung die Extractivstoffe von 500 g Fleisch.

Harnuntersuchung.

A. Hund I mit Extractivstoffen gefüttert. Harn vor der Vergiftung zuckerfrei; 5 Proben, in stündlichen Zwischenräumen nach der Vergiftung entnommen, erweisen sich als zuckerfrei.

B. Hund II, mit dem ausgekochten Fleische gefüttert. Harn vor der Vergiftung zuckerfrei. Nach der 2. Vergiftung spontan abgegangene 50 ccm Harn erweisen sich als stark zuckerhaltig; desgleichen 25 ccm, die eine Stunde nach der letzten Vergiftung entnommen werden.

Dasselbe Ergebniss hatte die am folgenden Tage unter denselben Bedingungen vollzogene Wiederholung des Versuches.

Die Extractivstoffe des Muskelfleisches sind nicht im Stande, nach Kohlenoxydvergiftung Glykosurie zu veranlassen.

Die Eiweissbestandtheile des Muskels + dem Bindegewebe bewirken Glykosurie nach Kohlenoxydvergiftung.

Versuch mit Eiweissfütterung.

Durch eine vorhergehende Vergiftung nach Brotfütterung wurde constatirt, dass das Thier nach Kohlenoxydvergiftung keinen Zucker ausscheidet. Nun bekommt der Hund am selben Tage, 28. Februar 1896 abends 9 Uhr, 100 g Brot 500 g Wasser und darin gelöst 100 g käufliches Eieralbumin.

Versuch XVIII. 29. Februar 1896.

Derselbe Hund. Körpergewicht 8,9 kg.

Eine Stunde vor der 1. Vergiftung wurden durch Schlundsonde 30 g Albumin in 300 ccm Wasser gegeben.

Von 12—1 h. wurde 6 mal stark vergiftet. Nach der 2. Vergiftung spärliches Erbrechen von Flüssigkeit.

Bei den einzelnen Vergiftungen wurden Temperatur und Puls untersucht:

Vor der Vergiftung . .	Temp.	38,3	Puls	116
Nach der 2. Vergiftung	=	37,6	=	164
= = 3. =	=	37,4	=	192
= = 4. =	=	37,2	=	216
= = 5. =	=	36,3	=	208
= = 6. =	=	36,0	=	180

Also auch hier unter enormer Pulsbeschleunigung Sinken der Temperatur bis zu Collapstemperaturen.

Harnuntersuchung.

Harn vor der Vergiftung: 30 ccm, neutral, ohne Zucker und Eiweiss.

Unmittelbar nach der letzten Vergiftung: 45 ccm, hellgelb, schwach alkalisch, deutlicher Zuckergehalt.

3 h. 10 m., 2 Stunden nach der letzten Vergiftung: 25 ccm etwas dunklerer, neutraler Harn von deutlicher Zuckerreaction.

5 h. 30 m. ist der Harn zuckerfrei.

Das Gemisch der beiden zuckerhaltigen Harne enthielt 0,94 Proc. Zucker; im Ganzen gelangten zur Ausscheidung 0,63 g Zucker.

Die qualitativ angestellte Gährungsprobe fiel positiv aus.

In diesem Versuche wurden gleichzeitig die Stoffwechselverhältnisse untersucht.

Bei einer täglichen Aufnahme von 200 g Brot mit 2,23 g N [1]) schwankte die N-Ausfuhr im Harne an 5 Tagen zwischen 3,99 und 4,48 g N.

Am 28. Februar Abends 7 h. wurde die Blase durch Katheter vollständig entleert und nunmehr gefüttert:

	200 g Brot	mit	2,23 g N
	100 g Albumin [2])	=	11,38 g N
Am 29. Februar Morgens	30 g Albumin	=	3,41 g N
		Sa.	17,02 g N
Bis zum 29. Febr. Abends 7 h. erschienen im Harne wieder			5,69 g N
		Verschwunden	11,33 g N

Bei Fütterung von reinem Eiweiss tritt Glykosurie nach der Kohlenoxydvergiftung auf.

Versuche mit Leimfütterung.

Auch die dritte Componente des Muskelfleisches, das Bindegewebe in Form von Leim, wurde auf ihr Verhalten zur Kohlenoxydvergiftung untersucht.

Zur Verwendung gelangte reinste Gelatine, die in Wasser gequollen und dann geschmolzen mit wenig Fleischbrühe als Geschmackscorrigens versetzt wurde.

Derselbe Hund bekommt an 3 Tagen bei der abendlichen Fütterung 100 g Brot, 75 g Gelatine [3]), dann 500 ccm Wasser.

Versuch XIX. 21. Februar 1896.

Derselbe Hund, von 8,95 kg Körpergewicht, bekommt am Vormittage des 21. Februar in drei durch je eine Stunde getrennten Fütterungen je 50 g Gelatine, im Ganzen also 150 g Gelatine, wasserfrei gewogen.

Nun wird das Thier Nachmittags zwischen 3 h. 45 m. und 4 h. 30 m. 5 mal stark vergiftet. Nach der 2. Vergiftung spärliches Erbrechen.

Harnuntersuchung.

Harn nach der 1. Vergiftung zuckerfrei.
Harn nach der 3. Vergiftung zuckerfrei.
Harn um 6 h. 20 m.: 5 ccm von intensiver Zuckerreaction.
Harn um 7 h. zuckerfrei.

Der Versuch wurde am folgenden Tage wiederholt. Zwei Stunden vor der Vergiftung werden 50 g Gelatine gegeben; von 3 h. 45 m. bis

---

1) 100 g Brot in wasserhaltigem Zustand entsprechen 52,53 g Trockensubstanz
100 g Trockensubstanz enthalten . . . . 2,12 g N (Mittel aus 2 Analysen).

2) a) 1,086 g Albumin mit 0,1252 g N
b) 0,578 g Albumin mit 0,0649 g N
a) 100 g Albumin enthalten 11,53 g N } Mittel 11,38 g N.
b) 100 g Albumin enthalten 11,24 g N }
N-Bestimmungen nach der Kjeldahl'schen Methode.

3) Natürlich trocken gewogen.

4 h. 30 m. 7 mal stark vergiftet; nach der letzten Vergiftung mit der Schlundsonde 300 g Wasser zur Steigerung der Diurese gegeben.

Harnuntersuchung.

Harn vor der Vergiftung zuckerfrei.

Harn um 6 h.: durch Katheter 60 ccm von 0,3 Proc. Zuckergehalt; qualitative Gährungsprobe fällt positiv aus.

Harn um 7 h. zuckerfrei.

Bei der physiologisch und chemisch engen Verwandtschaft zwischen Eiweiss und Leim ist es nicht zu verwundern, dass auch aus Leim unter dem Einflusse der Kohlenoxydvergiftung Zucker entsteht, der in den Harn übergeht.

Die kurze Dauer der Glykosurie in den Versuchen mit Leimfütterung findet ihre Erklärung in der Thatsache, dass Leim im Organismus nicht angelagert wird, und für den zuckerbildenden Process bei der Vergiftung nur der jeweils circulirende Leim zur Verfügung steht.

Da im Muskelfleisch das leimgebende Gnwebe gegenüber dem Muskeleiweiss in geringer Menge vorhanden ist, so ist wohl auch die nach Fleischfütterung aufgetretene Glykosurie bei der Kohlenoxydvergiftung zum allergrössten Theil auf Rechnung des Eiweiss zu setzen.

Münzer und Palma (l. c.) einerseits, Marthen (l. c.) anderseits fanden an Menschen bei Kohlendunstvergiftung in den der Vergiftung folgenden Tagen trotz geringer N-Zufuhr die Stickstoffausfuhr auf das 3—4 fache der normalen gesteigert, Glykosurie trat in ihren Fällen blos 1 mal auf.

Der Gedanke lag nahe, bei der Vergiftung mit reinem Kohlenoxyd die Glykosurie mit einem gesteigerten Eiweisszerfall in Verbindung zu bringen.

Ich prüfte deshalb das Verhalten der N-Ausscheidung. Der Versuch wurde angestellt an dem Controlthier aus Versuch XVII mit dem am Versuchstag gelieferten Harn.

Der Hund, ein sehr mageres Thier, war zu keinem Versuch bisher benutzt worden. Bei täglicher Aufnahme von

	500 g Muskelfleisch mit circa	17,0 g N[1])	
schied das Thier im Harn aus am	12. Februar	13,92 g N	
	„ 13. „	14,24 g N	
am 14. Febr. bei Aufnahme von	500 g Fleisch mit	17,00 g N	
bis zur Vergiftung	440 ccm Harn mit	10,83 g N	2,46 Proc.

1) Die Zahl ist etwas zu hoch berechnet, da die Extractivstoffe ausgekocht waren. Berechnung nach C. v. Voit, Hermann's Handbuch. Bd. VI.

(Harn von 13. Februar 7 h. ab bis 14. Februar
11 h. 30 m. Morgens)
nach der Vergiftung 120 ccm Harn mit 3,76 g N 3,13 Proc.

Das Thier setzt also nach wie vor Eiweiss an; ein directer Einfluss auf vermehrten Eiweisszerfall kann nicht gefunden werden.[1])

Dass es nicht nur das circulirende Nahrungseiweiss, sondern auch das vom Körper abgegebene ist, das die Glykosurie nach Kohlenoxydvergiftung macht, geht aus Folgendem hervor.

Der Hund aus Versuch II bekam von 7. December ab 200 g Brot täglich; eine am 8. December vorgenommene Vergiftung ergab noch wenig Zucker im Harn, desgleichen eine Vergiftung am 9. December, erst am 10. December konnte die Vergiftung keine Glykosurie mehr hervorrufen.

Fasse ich die Ergebnisse meiner Untersuchungen zusammen, so sind es folgende:

1. Eine Glykosurie nach Kohlenoxydvergiftung in der von Senff angegebenen Weise besteht thatsächlich, aber nur unter einer bestimmten Bedingung.

2. Diese Bedingung ist, dass das vergiftete Thier Eiweiss zu zersetzen hat, d. h.

3. Der nach Kohlenoxydvergiftung im Harn auftretende Zucker entsteht aus Eiweiss.

4. Der Zucker kann sowohl aus verfüttertem als auch aus dem vom Körper abgegebenen Eiweiss hervorgehen.

5. Auch aus verfüttertem Leim entsteht unter dem Einfluss der Kohlenoxydvergiftung Glykosurie.

6. Eiweisshunger bei überwiegender Kohlehydratzufuhr (Brotfütterung) bringt die Glykosurie zum Schwinden.

7. Nach Zufuhr von reinen Kohlehydraten (Stärke, Traubenzucker, Milchzucker) tritt bei Kohlenoxydvergiftung keine Glykosurie auf.

Wenn ich durch meine Untersuchung auch einen Schritt weiter in der Kenntniss der Kohlenoxydglykosurie gekommen bin, so ist doch das „Warum und Wie" der Frage lange noch nicht gelöst.

Araki (l. c.) ist der Ansicht, dass das Auftreten der Glykosurie nach Kohlenoxydvergiftung und nach Athmung sauerstoffarmer Luft ledig-

---

1) Da das Thier am folgenden Tage im Versuch zu Grunde ging, konnte die weitere N-Ausfuhr nicht mehr controlirt werden. Der oben mitgetheilte Versuch ist deshalb nicht einwandfrei. Immerhin aber ist bis zum Abschluss des Versuches die doch beträchtliche Zeit von $7^1/_2$ Stunden verflossen.

lich durch ungenügende Oxydation sich erklären lasse, indem im ersten Falle ein Theil des Hämoglobins durch Bildung von Kohlenoxydhämoglobin als Sauerstoffüberträger unbrauchbar geworden sei, im anderen Falle die zur Oxydation nöthige Menge Sauerstoff nicht beschafft werden könne. Dass ungenügende Oxydation bei Kohlenoxydglykosurie nicht die Ursache ist, hat schon Senff nachgewiesen. Senff injicirte mit Fleisch gefütterten Hunden einige Gramm Traubenzucker in die Jugularis und fand nach der Vergiftung keine Steigerung in der Zuckerausscheidung; als dasselbe Thier bei einem späteren Controlversuch physiologische NaCl-Lösung injicirt bekam, war nach der Vergiftung die ausgeschiedene Zuckermenge nur wenig geringer als im ersten Versuch.

Einen weiteren Beweis für die eigenartige Wirkung der Kohlenoxydvergiftung in Bezug auf die Glykosurie glaube ich gebracht zu haben, denn, warum sollte gerade nur der aus Eiweiss und Leim stammende Zucker ausgeführt werden, wenn Zucker aus Kohlehydraten oder selbst fertiger Zucker in Menge zur Verfügung steht?

Es wäre sicherlich von Interesse, wenn auch bei Kohlenoxydvergiftungen an Menschen darauf geachtet würde, ob bei gutem Ernährungszustand allenfalls bei Vergiftung nach eingenommener reichlicher Fleischkost eher Glykosurie eintritt als bei herabgekommenem, hungerndem Organismus.

Ich kann meine Arbeit nicht schliessen, ohne noch auf Garofalo's negative Resultate zurückzukommen. Garofalo macht mehrmals die Angabe, dass seine Hunde in Fleischnahrung standen. Der Grund des Ausbleibens kann daher nur in der Methode der Vergiftung liegen; und darin zeigen sich allerdings Senff's Methode gegenüber Verschiedenheiten. Garofalo verwendet ausschliesslich sehr verdünnte Gemenge von Kohlenoxyd und Luft und lässt diese lange, bis zu 9 Minuten, einathmen.

Die Annahme liegt nahe, dass durch diese Methode nicht der Intensitätsgrad der Vergiftung erreicht wird, der die Glykosurie verursacht.

Wenn Garofalo Senff's Versuche unter anderen Bedingungen wiederholt und negatives Resultat erhält, so hat er dadurch nur gezeigt, dass bei seiner Versuchsanordnung die Glykosurie nicht aufgetreten ist.

XI.

Aus der königl. med. Universitätspoliklinik zu Königsberg i. Pr.

Nachtrag zu: „Eine Methode zum Nachweis localer Zuckerausscheidung in den Organen, speciell in der Niere".

Von

Dr. Albert Seelig.

In meiner Mittheilung: „Eine Methode zum Nachweis localer Zuckerausscheidung in den Organen, speciell in der Niere" [1]), hatte ich geschrieben, dass bei der Bearbeitung der Nieren „keinerlei Substanzen verwandt worden sind, die selbst, resp. deren Verbindungen untereinander im Stande wären, solche (d. h. Phenylglucosazonkrystalle) oder ähnliche Gebilde zu erzeugen." Ich konnte dies nach Maassgabe unserer damaligen Kenntnisse angeben. Im Juni 1896, längere Zeit nach Veröffentlichung meiner Mittheilung sind aber von Carl Goldschmidt [2]) in seiner Arbeit: „Ueber die Einwirkung von Formaldehyd auf Phenylhydrazin in saurer Lösung", krystallinische Verbindungen zwischen diesen beiden Körpern beschrieben worden. Auf Grund dieser Angaben nahm ich sofort eine Revision meiner Versuche vor, die mir um so dringlicher erschien, da ich bei meinen neueren, gleich mitzutheilenden Experimenten zu Resultaten gekommen war, die von früheren einigermaassen abwichen.

In meiner oben erwähnten Publication hatte ich bereits auf die eventuelle Wichtigkeit der Methode des Zuckernachweises für die Erforschung der physiologischen Glykosurie hingewiesen; es gelang mir damals nicht, in normalen Nieren von Kaninchen mittelst derselben, auch nur Andeutungen von Krystallbildungen zu erhalten. Jedoch schien mir in Anbetracht der so überaus häufigen Zuckerbefunde in normalen Urinen und der leichten Nachweisbarkeit der Phenylglucosazonkrystalle im Blute von Kaninchen weitere Versuche für die physiologische Glycosurie angezeigt. Die Experimente wurden, wie früher, an chloralisirten Kaninchen, denen ich während des Lebens die Nieren exstirpirte, angestellt. Die Befunde waren durchaus überraschend. Während ich häufig zahlreiche Präparate durchsuchen

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXVII. S. 156.

2) Berichte der deutschen chem. Gesellsch. 29. Jahrg. 8. Juni 1896. S. 1361.

konnte, ohne einen Krystall zu finden, zeigten andere eine relativ reichliche Ausbeute krystallinischer Gebilde. Dieselben lagen hauptsächlich zwischen den Harnkanälchen entweder baumförmig verzweigt, oder in der Form feiner Aehren. Bei schwacher Vergrösserung erschienen die Krystalle dunkel, bei starker schwach gelblich gefärbt. — Gleiche und ähnliche Formen waren mir in letzter Zeit auch häufiger bei diabetischen Nieren begegnet — Diese Bilder in normalen Nieren legten bereits den Gedanken nahe, dass es sich doch vielleicht um andere, als um Phenylglucosazonkrystalle handeln könnte — ein Gedanke, der durch die Mittheilungen von Goldschmidt natürlich bestärkt werden musste.

Dass es sich bei den in meiner ersten Publication beschriebenen langen gelben Nadeln, resp. Büscheln um Phenylglucosazonkrystalle gehandelt hat, scheint mir zweifellos, zweifelhafter ist nach den neuen Befunden jedoch die Provenienz der baum-, resp. ährenförmig gelagerten Gebilde. Zur Erklärung dieser eigenthümlichen Krystallisationsformen könnte man an die Möglichkeit denken, dass sich die Krystalle in ihrer Ausbildung der Configuration des Gewebes, d. h. hier den Räumen zwischen den Nierenkanälchen anpassen. Ein genaueres Studium der Formen zweifelloser Phenylglucosazonkrystalle schien mir zur Aufklärung dieses Punktes wichtig. Ich habe daher 50 Urine unter diesem Gesichtspunkte untersucht und nur 3 mal ährenförmige Krystalle, niemals jedoch baumförmig angeordnete gefunden. Aehnliche Resultate erzielte ich an Nieren, denen in vivo Zuckerlösung in die Arterie eingespritzt war — auch hier konnte ich neben den typischen Nadeln und Drusen vereinzelte ährenförmige, niemals jedoch dendritisch verzweigte Ausscheidungen constatiren. Ein Ausschluss von Phenylhydrazin-Formalinverbindungen wäre natürlich auf das einfachste zu erreichen, wenn man die gekochten Nieren ohne Härtungsmittel schnittfähig machen könnte, jedoch gelang es mir bisher nicht. Ich musste daher auf anderen Wegen die Lösung der Fragen versuchen. Ich habe zuerst die von Goldschmidt beschriebenen Verbindungen nicht, wie er, in salzsaurer, sondern entsprechend meiner Versuchsanordnung in essigsaurer Lösung dargestellt, um Vergleichsobjecte für meine Krystalle zu erhalten. Lässt man eine bestimmte Menge Phenylhydrazin mit Eisessig (20 : 60) zusammen, so entsteht eine milchige Flüssigkeit, die beim Erwärmen auf dem Wasserbade einen Niederschlag ergiebt, in dem sich mikroskopisch fein verzweigte dendritische Krystalle finden, die bei schwacher Vergrösserung dunkel, bei starker völlig farblos erscheinen. Schon während der mikroskopischen Betrachtung nehmen dieselben jedoch

die Form langer, farbloser Nadeln an. Stellt man nun die Mischung für 6 Stunden auf Eis, so wird die Flüssigkeit röthlich, und in dem gebildeten Niederschlage zeigt das Mikroskop nur noch viereckige weisse Tafeln.

Nun filtrirt und trocknet man die auf dem Filter bleibende Masse und krystallisirt dieselbe mit Ligroin, resp. Alkohol um. Man sieht dann am nächsten Tage bereits deutlich makroskopische Krystalle, die sich bei der Ligroinbehandlung unter dem Mikroskop dunkelbraun und büschelförmig, nach Alkoholbehandlung als weisse grosse, viereckige Tafeln präsentiren.

Es ist nicht zu leugnen, dass zwischen den in den Nieren gefundenen baumförmig verzweigten Krystallen und den aus dem ersten Niederschlage gewonnenen eine frappante Aehnlichkeit besteht, und die Möglichkeit der Identität ist nicht von der Hand zu weisen.

Eine absolute Sicherheit hoffte ich durch Extraction der Krystalle aus einer diabetischen Niere und eine eventuelle Schmelzpunktbestimmung zu erlangen. Zu diesem Zwecke wurde eine Zuckerniere nach Kochen mit Phenylhydrazin und Eisessig und Nachhärtung in Formalin im Soxhlet'schen Extractionsapparat mit heissem Alkohol, in dem sich sowohl die Phenylglucosazon als auch die Phenylhydrazin-Formalinkrystalle lösen, behandelt.

Aus dem Rückstande wurde sodann der Alkohol abgedampft und die übrig bleibende Lösung zur Krystallisation aufgestellt, jedoch fanden sich in der sich ausscheidenden Masse keine Krystalle. Hierauf wurde die Mutterlauge mit Wasser versetzt und der nun entstandene Niederschlag wiederum mikroskopisch untersucht, aber weder hier, noch in der nach mehrmaliger Wiederholung der Procedur sich bildenden Ausscheidungen traten Krystalle auf. Auch diese Methode erbrachte somit nicht die gesuchte Aufklärung. Es gelang mir also nicht, zu einer absoluten Sicherheit über die Provenienz der Krystalle zu kommen. Da aber die Möglichkeit, dass bei der geübten Behandlung der Nieren sich ausser Phenylglucosazonkrystallen auch andersartige krystallinische Verbindungen bilden, nicht sicher von der Hand zu weisen ist, so verliert die Methode des localen Zuckernachweises, die ich angegeben habe, an Sicherheit und ist besonders für das Auffinden kleiner Zuckermengen, z. B. bei der physiologischen Glykosurie, vorläufig nicht brauchbar. Dennoch scheint mir der eingeschlagene Weg, den Zucker an der Stelle seiner Ausscheidung nachzuweisen, falls es gelingt, ein einwandsfreies Härtungsmittel zu finden, der richtige, und für die Lösung wichtiger Fragen nicht unwerth, weiter ausgebaut zu werden.

XII.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg i. E.

125. Ueber die Resorption des Eisens im Darm und seine Beziehung zur Blutbildung.

Von

Dr. M. Cloetta
aus Zürich, Assistent des Instituts.

Die nächste Veranlassung zu diesen Untersuchungen war die in der Literatur immer wiederkehrende Angabe, dass auch die einfachen Eisensalze (anorganisches Eisen) eine Resorption erfahren, ohne dass eine durch Aetzung herbeigeführte Veränderung der Schleimhaut des Verdauungskanales dem Eisen den Weg in das Innere des Organismus zu bahnen brauche.

Bevor man sich weiter über die Schicksale eines Körpers im Organismus, der hier nicht vollständig zersetzt wird, orientiren kann, muss man die Stätten seiner Ausscheidung kennen. Für das Eisen können nur die Nieren und die Darmwand in Betracht kommen, denn die Frage bezüglich der Ausscheidung durch die Galle dürfte als ziemlich sicher im negativen Sinne erledigt angesehen werden. Der Harn enthält stets kleine Mengen von Eisen, dagegen konnte durch medicamentöse Gefahr nach Hamburger, Gottlieb, Damaskin, Kumberg nie eine Vermehrung desselben constatirt werden. Die Versuche mit Injection von anorganischem Eisen sind deswegen nicht zu verwerten, weil dasselbe, in einer körperfremden Form einverleibt, als Fremdkörper auch auf anderem als normalem Wege den Organismus verlassen kann, zumal wenn es sich um ein so heftiges Blutgift handelt, wie das anorganische Eisen. Dagegen war zu erwarten, dass man bei subcutaner oder intravenöser Anwendung der Eisenverbindung, die der Organismus selber bildet, z. B. Ferratin, sich eher Klarheit über den Weg der Ausscheidung werde verschaffen können. Ich stellte zu diesem Zwecke folgende Versuche an:

Versuch 1. Mittlerer Hund, seit 8 Tagen auf Milch, scheidet im Harne täglich circa 0,8 mg Fe aus. Am 9. Januar erhält er 40 ccm einer

Ferratinlösung, entsprechend 97,6 mg Fe,[1] in die Beinvene. Am 10. Januar entleerte er 200 ccm Harn mit 0,5 mg Fe; am 11. Januar 600 ccm Harn mit 0,7 mg Fe; am 12. Januar 650 ccm Harn mit 0,7 mg Fe.

Versuch 2. Mittlerer Hund, seit 2 Wochen auf Milch; um festen Koth zu erzielen, bekommt er täglich einen Brei aus Amylum, Talk und Milch. Bei dieser Nahrung scheidet er täglich im Kothe 5,5—6 mg Fe aus.

Am 14. Januar erhält der Hund mit Ferratinlösung 18,2 mg Fe subcutan.

15. Januar. Hellgelber Koth, enthält 6,6 mg Fe. Harn 0,88 mg Fe. Abends 18,2 mg Fe subcutan.

16. Januar. Grössere Menge Koth, enthält 7,3 mg Fe. Harn 0,84 mg Fe. Abends 18,2 mg Fe subcutan.

17. Januar. Kein Koth. Harn 0,86 mg Fe. Abends 26,3 mg Fe subcutan.

18. Januar. Gewöhnlicher Koth, enth. 13,73 mg Fe. Harn 0,83 mg Fe. Abends 38,0 mg Fe subcutan.

19. Januar. Gewöhnlicher Koth, enth. 14,00 mg Fe. Harn 0,85 mg Fe.

Wegen der Bildung eines subcutanen Abscesses musste der Versuch abgebrochen werden.

Aus diesen beiden Versuchen geht mit Sicherheit hervor, dass die normale Ausscheidung des Eisens nicht durch die Nieren erfolgt, dagegen mit grosser Wahrscheinlichkeit durch die Darmwand. Inzwischen sind auch Hochhaus und Quincke auf mikrochemischem Wege zu demselben Resultat gelangt, indem sie die Ausscheidung in den Dickdarm localisiren.

In Uebereinstimmung mit den Befunden von Macallum ist in neuester Zeit von Hochhaus und Quincke, sowie von Gaule die Resorption von anorganischen Eisenpräparaten als sicher hingestellt worden. Bei der Wichtigkeit der Frage und angesichts der grossen Zahl von Pharmakologen und Physiologen, welche die gegentheilige Ansicht vertraten, liegt es im Interesse der Sache, die Gründe, die zu der bisherigen Meinung geführt, zu prüfen, und eine Erklärung der scheinbaren Gegensätze zu versuchen. Die Ansicht der Unresorbirbarkeit war namentlich genährt worden durch die Thatsache, dass durch Fe-Präparate das Harneisen nicht vermehrt wurde. Dieser Grund fällt nun durch meine obige Ausführung sicher dahin. Sodann haben Hamburger, Marfori u. A. sehr sorgfältige Analysen des Darminhaltes solcher Thiere, die Eisen erhalten hatten, gemacht und dabei stets ein Plus an Eisen wieder gefunden. Diese Versuche waren zum Theil aber an Hungerthieren ausgeführt, während kurzer Zeiträume, und war somit dem anorganischen Eisen keine Gelegenheit geboten gewesen, eine organische Bindung einzugehen. Auf den gleichen Um-

stand ist es zurückzuführen, dass bei diesen Thieren das Eisen leichter Gelegenheit hatte, seine specifische Aetzwirkungen zu entfalten, woraus dann wiederum die Folgerung sich ergeben musste, dass das anorganische Eisen nur dann aufgenommen werde, wenn es in solcher Form oder Menge gegeben wird, dass es sich direct mit den Geweben in Verbindung setzt. Ein weiterer Grund ist, dass man sich ganz falsche Vorstellungen über die Mengen machte, in denen das gereichte anorganische Eisen überhaupt zur Resorption kommt. Ich berühre am Schlusse noch speciell diesen Punkt. Die Grundidee, dass das anorganische Eisen nicht resorbirt werde, bleibt somit in Kraft, denn gegen die Genauigkeit der diese Ansicht stützenden Analysen sind wohl keine Bedenken zu erheben, dagegen ist es möglich, dass das in den gefüllten Magen gebrachte anorganische Eisen hier in kleinen Mengen eine organische Bindung eingeht.

Es dürfte daher am zweckmässigsten sein, zu versuchen, sich über die einzelnen Factoren, die bei der Verdauung des Eisens im Magen in Betracht kommen, einige Klarheit zu verschaffen. Man hat dem Ferratin vorgeworfen, dass es durch die Salzsäure des Magens theilweise zerlegt, und dass dadurch Eisen frei und unresorbirbar werde, ein Vorgang, der seine volle Richtigkeit hat, wie ich mich bei Verdauungsversuchen überzeugen konnte. Dieser Umstand ändert aber durchaus nichts an der Resorptionsgrösse, die eine ziemlich constante zu sein scheint, wie aus nachstehendem Versuche hervorgeht, bei welchem die Einwirkung der HCl auf das Ferratin ausgeschlossen wurde.

Versuch 3. Hund, seit 3 Wochen auf Milch, erhält am 4. November Morgens in Form von Ferratin mit etwas Milch 112 mg Fe. Fünf Minuten darauf bekommt er 1,5 g Natr. bicarb. Am 6. November durch Verbluten getödtet; Darmgefässe mit NaCl-Lösung blutleer gespült, der Inhalt von Magen und Darm abgespritzt und auf Eisen verarbeitet.

Eingegeben	. . . .	112 mg Fe
Wiedergefunden als $FePO_4$ 0,227 g	=	84,5 „ „
„ durch Titriren	. . . . .	85,0 „ „

Es hat demnach eine Resorption von 20 Proc. statt gefunden, was eher etwas unter dem Durchschnitt der gewöhnlichen Befunde für das Ferratin steht, und ist demnach die theilweise Abspaltung von Fe aus demselben durch die HCl kein Grund gegen seine Anwendung.

Wenn anorganisches Eisen in den Magen gebracht wird, so muss es, um sich verbinden zu können, in Lösung gebracht werden, was wohl, wenn auch sehr unvollständig, durch die HCl [1]) besorgt wird. Eine Resorption im Magen findet nicht statt; Macallum, W. Hall,

Hochhaus, Quincke und Gaule haben die Resorption ausschliesslich in das Duodenum localisirt; wenigstens konnten sie in der Dünndarmwand mikroskopisch das Eisen nicht mehr nachweisen. Der Grund für dieses Verhalten der Resorption kann nach jenen Autoren ein zweifacher sein: es kann den Zellen des Duodenums diese specifische Eigenschaft zukommen, oder aber es wird unter dem Einfluss des Schwefelwasserstoffs das Eisen gefällt und dadurch unresorbirbar gemacht. Hochhaus und Quincke neigen mehr zu der ersten, Hall mehr zu der zweiten Ansicht. Die erste Anschauung erscheint doch etwas schwach begründet; denn wenn wir auch viele Resorptionsvorgänge im Darm sicher nur durch Zellthätigkeit erklären können, und die physikalischen Theorien nicht immer genügen, so glaube ich doch, dass in diesem Fall mehr die Beschaffenheit des Darminhaltes und vor allem die Resorptionsfähigkeit des Materiales das Maassgebende sein dürfte. Es wäre diese localisirte Resorption ein ganz ohne Analogon dastehender biologischer Vorgang, für dessen Erklärung wir auch keinerlei anatomische Grundlage hätten.

Ich habe versucht, die Frage durch folgende Experimente zu entscheiden.

Versuch 4. Mittlerer Hund erhält nach einer Dosis Ricinus 5 Tage lang Milch. Am 10. Mai wird der Hund nüchtern narkotisirt, die Bauchhöhle eröffnet und eine Dünndarmschlinge doppelt abgebunden. In das abgebundene Stück wird eine Lösung von Ferrat. natr. solubl. unter vorsichtiger Umschnürung der Canüle injicirt. Die Bauchwunde wird wieder sorgfältig vernäht. Nach einer Stunde hat sich der Hund vollkommen erholt; nach 5 Stunden wird er durch Verbluten getödtet, der Darm sorgfältig vom Mesenterium abgetrennt, mit destillirtem Wasser abgespritzt, die abgebundene Schlinge eröffnet und der Inhalt vollständig abgewaschen. Der Beginn des unterbundenen Stückes lag 40 cm unterhalb des Pylorus und hatte eine Länge von 35 cm. Ein gleich langes Stück Darm wurde zur Controle ebenfalls eröffnet und der Inhalt gesammelt.

Eingespritzt wurden . . . . 56,0 mg Fe
Wiedergefunden in der Darmschlinge
als $FePO_4$ 0,060 = 44,0 „ „
beim Titriren = 45,0 „ „
Controldarm enthielt . . . . 0,9 „ „

Es hat somit eine Resorption von 23 Proc. stattgefunden.

Versuch 5. Mittlerer Hund, ganz in derselben Weise vorbereitet, erhält in die isolirte Darmschlinge ebenfalls eine Lösung von Ferrat. natr. solubl. Im Uebrigen Versuch ganz wie Nr. 4. Die Darmschlinge hatte eine Länge von 50 cm, ihr Anfang lag 60 cm unterhalb des Pylorus.

1) Von Ferr. reduct. werden z. B. durch 2 pro mille HCl enthaltenden Magensaft bei 40° in 2 Stunden 0,098 Proc. gelöst (Düsterhoff).

Eingespritzt wurden . . . . 84,0 mg Fe
In dem Darmstücke wiedergefunden
als $FePO_4$ 0,1968 = 72,8 „ „
beim Titriren = 73,0 „ „
Controldarm enthielt . . . . 4,5 „ „
Es waren also 19,7 Proc. Eisen resorbirt worden.

Es geht somit den Epithelzellen des Dünndarmes mit Sicherheit die Fähigkeit, organisch gebundenes Eisen zu resorbiren, nicht ab. In Bezug auf das anorganische Eisen liegen dieselben Versuche mit negativem Resultat von Voit vor. Das Eisen ist daher in dieser Verbindung zunächst wenigstens im Dünndarm nicht resorbirbar.

Durch eine energische Einwirkung der in den Darm ergossenen Secrete — Pankreas und Galle — könnten allerdings auch kleinere Mengen von Ferratin im Darm so verändert werden, dass sie nicht resorbirt werden, wie folgender Versuch zeigt.

Versuch 6. Es wird eine Lösung von Ferrat. natr. solubl. circa 2,5 g mit 1/2 Rinderpankreas und etwas Galle bei neutraler Reaction 8 Stunden lang im Brütofen verdaut. Die schwarzbraune Flüssigkeit wird sodann abfiltrirt, auf dem Wasserbade eingeengt, in der Lösung das Fe bestimmt und 45 ccm davon einem auf die oben angegebene Weise präparirten Hunde in eine isolirte Dünndarmschlinge injicirt. Länge des abgebundenen Stückes 40 cm. Beginn 55 cm unterhalb des Pylorus. Bei der Eröffnung der Schlinge fiel sofort auf, dass die vorher gleichförmige Flüssigkeit in schwarzen Flocken ausgefällt war, die nur Schwefeleisen sein konnten.

Eingespritzt waren . . . . 42,2 mg Fe
Wiedergefunden in der Darmschlinge
als $FePO_4$ 0,1210 g = 44,6 „ „
beim Titriren = 44,2 „ „
Controldarm enthält . . . . 1,5 „ „

Es decken sich somit nach Abzug des Befundes im Controldarm die wiedergefundenen Mengen mit den eingegebenen vollständig, somit keine Resorption. So erklärt es sich auch, dass ein Theil des mit der Nahrung in Form von Ferratin zugeführten Eisens nicht zur Resorption gelangt.

In den Versuchen mit anorganischem Eisen hat man sich daher die Sache wohl folgendermaassen vorzustellen: Das gelöste Eisen verbindet sich im Magen mit dem Eiweiss zu einfachen Albuminaten, d. h. zu einer salzartigen, anorganischen Bindung, und zwar erfolgt wegen des basischen Charakters des Eiweiss gegenüber der HCl die Bildung von Acidalbuminaten. Diese passiren gelöst den Pylorus, und sowie nun im Duodenum das Eiweiss durch die Fermente zerlegt wird, geht das Fe in Freiheit; dasselbe, quantitativ wohl der vorherrschende Vorgang, wird auch erreicht durch die allmählich eintretende alkalische Secretion der Darmwand und der Galle, durch die das

Acidalbuminat gefällt wird, und zwar erfolgt die Fällung schon be der Einwirkung der ersten geringen Mengen von Alkali, wenn der gesammte Speisebrei noch intensiv sauer reagirt; ja es erfolgt sogar die vollständige Ausfällung der Acidalbuminate, bevor die Reaction alkalisch geworden ist, welchen Umstand ich wegen der sauren Reaction im Dünndarm von Mensch und Hund besonders hervorhebe. Das bei diesem Vorgang gefällte Eisen wird im weiteren, begünstigt durch den Zustand der frischen Fällung, leicht ein Raub des Schwefelwasserstoffs.

Ein Passus in Beschreibung des Resorptionsvorganges von Gaule hat mich auf folgende Idee gebracht: Er sagt, dass stellenweise das Eisen in fester Form dem Stäbchensaum aufliege; es könnte also möglicher Weise von dem Albuminateisen auf diese Weise etwas in fester, anorganischer Form aufgenommen werden. Dieses Eisen müsste dann auf dem Wege des Transportes, im Sinne der Metastasenbildung Virchow's, und voraussichtlich als unverwerthbares Material weiter geschafft und abgelagert werden. Hochhaus und Quincke nehmen an, dass das Eisen gelöst resorbirt und dann in der Zelle körnig niedergeschlagen werde. Für diese Annahme erbringt aber ihre Arbeit keine Beweise, denn im Darm, wo die Aufnahme, sei es auf diese oder die andere Weise stets nur langsam erfolgt, kann das Eisen durch Schwefelammon stets nur feinkörnig niedergeschlagen werden. Es krankt an diesem Umstand die ganze Methode des mikrochemischen Nachweises: Es ist nicht möglich, zu entscheiden, ob das durch die Reagentien nachgewiesene Eisen als organisch gebundenes, gelöstes Eisen resorbirt worden ist, oder ob es sich einfach um eine Aufnahme fester Partikel gehandelt hat. Ich habe schon angedeutet, dass das auf diese Weise aufgenommene Eisen, falls dieser Vorgang überhaupt zu Recht besteht, kaum in directe Beziehung zur Blutbildung treten kann; es bliebe nur noch die Möglichkeit offen, dass es bei seinem Durchgang durch den Organismus einzelne Organe oder gewisse Functionen günstig beeinflussen könnte.

Aus dem Gesagten geht hervor, dass mir die organische Verbindung mit Eiweiss zur Resorption des Eisens als nothwendig erscheint. Nun tritt im Bezug auf das Kaninchen Gaule mehr für die Bindung des Eisens an Kohlehydrat ein. Es ist ja natürlich a priori die Möglichkeit dieses Vorganges nicht von der Hand zu weisen, doch scheinen mir seine Versuche auch eine andere Deutung zuzulassen.

Die Bemerkung seinerseits, dass nach Eingabe von Eisenchlorid im Magenfiltrat kein Eisen nachzuweisen sei, hat mich nach den Erfahrungen, die ich bei künstlicher Magenverdauung gemacht, über-

rascht. Ich habe daher die Versuche wiederholt, indem ich 2 Kaninchen je 40 mg Fe als Eisenchloridlösung eingab und sie 2 1/2 und 3 Stunden darauf tötete. Der Mageninhalt stellte stets eine feste Masse dar, die mit reichlich kaltem Wasser zu einem dünnen Brei angerührt im Filtrat mit Schwefelammon eine sofortige grüne Färbung gab; noch stärker wurde die Reaction, wenn man den Mageninhalt mit 2 mille HCl einige Zeit stehen liess, mit Schwefelammon trat dann im Filtrat ein Niederschlag auf. Es handelt sich hierbei wohl darum, dass aus der compacten Speisemasse das Eisen schwerer wieder in Lösung geht. Durch diese Behandlung ist eine Invertirung der Kohlehydrate ausgeschlossen, andererseits aber ist das stärkere Auftreten der Reaction nach Kochen mit verdünnter HCl, wie es Gaule beschreibt, kein sicherer Beweis für die Bindung an Kohlehydrat, denn dadurch können auch die Eiweisskörper zersetzt und das an sie gebundene Eisen frei werden. Auf jeden Fall aber lassen sich aus diesen Versuchen am Kaninchen, selbst wenn man die ausschliessliche Bindung an ein Kohlehydrat zugiebt, keine allgemeinen Schlüsse ziehen, denn das Kaninchen weicht in der Wahl seiner Nahrung und der Art des Magenchemismus zu viel vom Menschen ab. Ich habe daher mit 2 Hunden folgenden Versuch angestellt: Nach 24 stündigem Fasten erhielt jeder derselben einen Brei aus Amylum, Rohrzucker, Traubenzucker und destillirtem Wasser. Zu dieser Mischung bekam der eine eine Lösung von Eisenchlorid, (60 mg Fe) der andere Ferr. lact. (40 mg Fe) 3 Stunden nach der Eingabe wurden die Thiere durch Verbluten getötet und der Darm mikroskopisch untersucht. Bei dem Hunde der Ferr. lact. bekommen hatte, gab der Zottensaum deutliche Reaction, dagegen liess sich weder mit Schwefelammon, noch mit Ferrocyankalium in den Epithelien des Duodenums und des Dünndarmes Eisen nachweisen. Bei dem anderen Hunde lagen stellenweise an der Zottenbasis grössere Schollen oder Häufchen von Körnern, welche die Eisenreaction gaben; dagegen konnte ich auch hier keines in den Epithelien nachweissen, so dass mir der Weg, auf dem dasselbe dort hingelangt war, unklar blieb; vielleicht dass doch das Eisenchlorid eine stellenweisse Aetzung verursacht hatte. Es scheint mir daher die organische Bindung von Eisen an Kohlehydrat und eine Resorption dieser Verbindung bis auf Weiteres noch nicht festgestellt.

Was die weiteren Schicksale des von den Epithelien aufgenommen Eisens anlangt, so scheint mir am wahrscheinlichsten, dass die Aufnahme durch die Blutbahn erfolge, wenigstens sprechen die bisherigen Versuche, bei denen vergeblich das Eisen im Chylus ge-

sucht wurde, dagegen sich im Serum der Mesenterialvenen nachweisen liess, für diesen Weg.

Wenn demnach in den Versuchen von Hochhaus, Quincke und Gaule der Aufnahme des Eisens in körniger Form eine biologische Bedeutung nicht zugesprochen werden kann, so fragt es sich immerhin, ob nicht aus dem anorganischen Eisen im Darmkanal kleine Mengen Ferratin entstehen können, welche dann wie das in der Nahrung enthaltene oder künstlich zugesetzte Ferratin verwerthet werden. Diese Frage kann nur durch längerdauernde Fütterungsversuche entschieden werden, da die dabei in Betracht kommenden täglichen Mengen, wie die quantitativen Resorptionsversuche mit anorganischem Eisen lehren, zu klein sein müssen, um auf chemischem Wege quantitativ bestimmt werden zu können. Woltering hat versucht, die Frage in der Weise zu entscheiden, dass er Kaninchen anorganisches Eisen eingab, und aus dem höheren Eisengehalt der Leber bei den Thieren, die Eisen erhalten hatten, sowie aus dem rascheren Wiederansteigen der Blutkörperchenzahl nach Blutentziehung schloss er auf Resorption und Assimilation des Eisens. Diese Versuche können deshalb keine Beweiskraft beanspruchen, weil es sich um ausgewachsene Thiere handelte, und wir erstens nie wissen, wie gross der Eisengehalt der Leber ist, da auch der Hämoglobingehalt nie einen diesbezüglichen Schluss gestattet, und weil zweitens die Regeneration des Blutes nach Aderlässen ein solch ausgesprochen individueller Vorgang ist, dass alle daraus hergeleiteten Schlüsse als unsicher bezeichnet werden müssen. Ich hatte ursprünglich vorgehabt, Versuche auch in dieser Richtung zu unternehmen, habe mich aber bei Vorprüfungen überzeugt, dass sowohl bei Hunden als Kaninchen, die dasselbe gewöhnliche Futter erhielten, die Schwankungen in der Regeneration des Blutes nach Aderlässen viel zu gross und zu regellos waren, als dass man dieselbe bei Eisenfütterung hätte als Maassstab für die Assimilation verwenden dürfen. Was den Versuch von Kunkel anbelangt, der an zwei jungen Hunden desselben Wurfes ausgeführt wurde, so ist durch denselben eine Aufnahme des im Liquor ferri albuminati gereichten Eisens als sicher anzusehen, da die Differenz im Eisengehalt der Leber bei dem mit Eisen gefütterten Hunde viel zu gross ist, um auf andere Weise erklärt werden zu können. Allein im Liquor ferri albuminati bildet sich stets unter der Einwirkung des in der Flüssigkeit enthaltenen Alkalis eine gewisse Menge Ferratin.

Ich hielt es deshalb für angezeigt, in etwas grösserem Maassstabe angelegte Versuche vorzunehmen, um festzustellen, ob auch das anorganische Eisen im obigen Sinne eine Assimilation erfährt.

Ich hatte zuerst versucht, an künstlich entbluteten Fröschen, die verschiedene Fe-Präparate erhalten hatten, mich etwas über die Sache zu orientiren, doch waren die Resultate unbefriedigend. Desgleichen gelang es mir auch nicht bei schwangeren Kaninchen, denen ich Eisen eingab, eine Steigerung des Hämoglobins und des Eisengehaltes in der Leber bei den Foeten auf chemischem Wege nachzuweisen. Ich führe dies nur deshalb an, weil es mir eine Stütze der Bunge-schen Theorie zu sein scheint; denn wahrscheinlich ist die Leber des Foetus schon so eisenreich, dass sich der Organismus als teleologisch unnütz gegen eine weitere Ablagerung in derselben sträubt. Es sind solche Versuche über die Assimilation deswegen so äusserst schwierig und in einwurfsfreier, klarer Weise anzustellen, weil der der Eisenzufuhr beraubte Organismus mit unglaublicher Oekonomie die geringen Mengen, die ihm natürlich nie ganz entzogen werden können, ausnutzt. Wir begegnen bei den Pilzen einem schönen Analogon dieser biologischen Tendenz; denn bei aller Sorgfalt, die Molisch auf die Eisenfreiheit seiner Nährböden verwendete, enthielten die allerdings nur spärlich darauf wachsenden Pilze doch stets Eisen, das sie sich demnach aus den unvermeidlichen Verunreinigungen zusammengesucht hatten. Es grenzte für mich oft ans Unverständliche, wie Hunde in eisenfreiem Käfig, bei eisenarmer Kost und Blutentziehungen, sich so lange Zeit im Eisengleichgewicht halten konnten, insofern die normale Blutbeschaffenheit dasselbe zum Ausdruck bringt.

Es schien mir deshalb nichts übrig zu bleiben, als den in jeder Hinsicht grosse Anforderungen stellenden Versuch mit jungen Hunden durchzuführen. Man hat es dabei mit Thieren zu thun, die bei gleichem Anfangseisenbestand einem fortgesetzten gleichmässigen, physiologischen Eisenverbrauch durch das Wachsthum ausgesetzt sind, so dass man bei lange genug fortgesetztem Versuche einem dem natürlichen Vorgang am nächsten stehenden Verlauf erhalten muss.

Ich suchte lange Zeit, bis es mir endlich gelang drei trächtige schwangere Hündinnen zu kriegen, die fast zur gleichen Zeit werfen mussten. Die Jungen kamen am 9., 12. und 14. Februar zur Welt, bei 2 Würfen waren sie annähernd von derselben Grösse, bei dem dritten bedeutend kleiner. Von diesem Letzteren wurden 2 Stück 16 Stunden nach der Geburt in Aethernarkose durch Verbluten getötet, die Lebern mit 0,7 proc. NaCl-Lösung blutleer gespühlt und sodann das Eisen darin bestimmt.

Von den beiden anderen Würfen stammten zusammen 9 Junge; dieselben wurden folgendermaassen bezeichnet.

Wurf A.	Wurf B.
1	1
2	2
3	3
4	4
	5

Die Jungen desselben Wurfes waren unter sich gleich entwickelt, die von Wurf A etwas kleiner als die von B. Die Hunde wurden nun zunächst 5 Wochen lang ausschliesslich von der Mutter ernährt. Am 20. März wurden sie sämmtlich den Müttern abgenommen und folgendermaassen in 3 Gruppen vertheilt.

Gruppe I.	Gruppe II.	Gruppe III.
Hund B. 1	Hund B. 3	Hund A. 3
„ B. 2	„ B. 4	„ A. 4
„ A. 1	„ A. 2	„ B. 5

Jede Gruppe wurde in einem Holzkäfig untergebracht, der täglich gereinigt wurde. Als Nahrung erhielten sie ausschliesslich Milch, die genau abgemessen, gleichmässig 3 mal des Tages gereicht wurde. Während der warmen Jahreszeit wurde die Milch auf Eis gehalten und vor der Fütterung kurz erwärmt; die Geschirre waren alle frisch glasirt. Durch die genaueste Ueberwachung ist es trotz der difficilen Objecte gelungen, den Versuch von Anfang bis zu Ende ohne Störung durchzuführen. Anfangs erhielten die 9 Hunde zusammen 6 Liter Milch, welche Menge im Lauf der Zeit auf 9 Liter gesteigert wurde, so dass jedenfalls eine genügende Nahrungsmenge zugeführt wurde.

Gleich vom 1. Tage an (20. März) erhielt nun:

Gruppe I, zusammen pro Tag 35 mg Fe in Form von Ferratin, in der Milch gelöst.

Gruppe II, zusammen pro Tag 35 mg Fe in Form von Ferr. lact., in der Milch gelöst.

Gruppe III, ausschliesslich Milch.

Nach Analogie der Untersuchungen von Bunge an saugenden Meerschweinchen und Kaninchen war mit Rücksicht auf die vierwöchentliche Lactationsperiode der Hunde eine frühere Eisenverarmung der Leber und demgemäss auch eine Aenderung der Blutbeschaffenheit nicht zu erwarten. Dagegen durfte man annehmen, dass, wenn der Eisenvorrath nach dieser Zeit wirklich aufgebraucht war, und nun bei sonst absolut gleicher Nahrung und gleichem Verhalten medicamentös bei den einen dasselbe gereicht wurde, bei den anderen nicht, sich im Verlauf von weiteren 4 Wochen wohl ein Unterschied ergeben musste, eine Voraussetzung, die auch ihre Bestätigung fand. Es

wurden daher am 20. April von sämmtlichen Hunden aus der Oberlippe Blutproben entnommen; die Bestimmung des Hämoglobingehaltes geschah nach der Methode von Gowers mittelst einer von mir für diesen Zweck hergestellten Scala, worin der Anfangshämoglobingehalt der Thiere, 2 Tage nach der Geburt gemessen gleich 100 angesetzt war; gleichzeitig wurden die Thiere auch gewogen.

20. April.

Gruppe I.			Gruppe II.		
B 1.	2500 g	96 Proc. Hb	B 3.	2785 g	95 Proc. Hb
B 2.	3368 g	94 „ „	B 4.	3040 g	97 „ „
A 1.	3187 g	94 „ „	A 2.	3205 g	94 „ „

Gruppe III.		
B 5.	3270 g	78 Proc. Hb
A 3.	2193 g	81 „ „
A 4.	1020 g	51 „ „

Im Benehmen der Hunde war absolut kein Unterschied wahrzunehmen, nur A 4 war sichtlich zurückgeblieben.

Am 9. Mai wurden Wägung und Blutbestimmung wiederholt.

Gruppe I.			Gruppe II.		
B 1.	3005 g	95 Proc. Hb	B 3.	3185 g	92 Proc. Hb
B 2.	4068 g	93 „ „	B 4.	3695 g	95 „ „
A 1.	3687 g	91 „ „	A 2.	3805 g	93 „ „

Gruppe III.		
B 5.	3870 g	66 Proc. Hb
A 3.	2943 g	67 „ „
A 4.	1275 g	31 „ „

Die Eisendosis bei Gruppe I und II wird auf 40 mg pro Tag erhöht; bei Gruppe III fällt bereits starke Blässe der Schleimhäute auf.

23. Mai.

Gruppe I.			Gruppe II.		
B 1.	3205 g	98 Proc. Hb	B 3.	3695 g	87 Proc. Hb
B 2.	4950 g	94 „ „	B 4.	4570 g	94 „ „
A 1.	4275 g	90 „ „	A 2.	4450 g	95 „ „

Gruppe III.		
B 5.	4680 g	45 Proc. Hb
A 3.	3965 g	40 „ „
A 4.	1700 g	28 „ „

Am 27. Mai wird aus jeder Gruppe ein Hund zum Zweck der Eisenbestimmung getötet. Die Zahlen sind in der Tabelle zusammengestellt.

Versuch 7. Hund B 2, wird 2 Stunden nach der letzten Eisenmahlzeit in Aethernarkose durch Verbluten getödtet. 100 ccm Blut aus der Carotis zur Fe-Bestimmung aufgefangen. Der Hund macht den Eindruck eines wohlgenährten, blutreichen Thieres. Die Leber wird mit

0,7 proc. NaCl-Lösung ausgespült in destillirtem Wasser abgewaschen, mit Fliesspapier getrocknet, feucht gewogen, bei 110° getrocknet und in toto zur Fe-Bestimmung verwendet. Der filtrirte Mageninhalt giebt reichliche Eisenreaction; desgleichen der ganze Inhalt des Dünndarmes; die Reaction der Schleimhaut am stärksten im Duodenum.

Versuch 8. Hund B 3. In derselben Weise getödtet; bei der Inspection an den Organen kein Unterschied gegen B 2 wahrzunehmen, dagegen giebt Leber und Milz eine bedeutend schwächere Eisenreaction. In Magen und Darm derselbe Befund.

Versuch 9. Hund A 4. In derselben Weise getödtet; es fällt die stärkere Entwicklung des Fettpolsters und die intensive Blässe der Organe auf. Im Magenfiltrat keine Reaction mit Schwefelammon; die Darmschleimhaut, sowie der Inhalt geben stellenweise eine schwache Grünfärbung, nirgends eine deutliche Reaction; Leber und Milz geben keine Grünfärbung.

Versuchsthier	In 100 ccm Blut	Leber
2 neugeborene Hunde		Feucht 22,25 g, trocken 4,05 g, Eisengehalt als $FePO_4$ = 13,6 mg = 5,0 mg Fe, auf 100 Trockensubstanz = 123 mg Fe.
Hund B. 2	Als $FePO_4$ 0,1076 g = 39,8 mg Fe, titrirt = 40,5 mg Fe.	Feucht 228,55 g, trocken 55,41 g, Eisengehalt als $FePO_4$ = 37,8 mg 13 mg Fe, auf 100 Trockensubstanz 23,4 mg Fe.
Hund B. 3	Als $FePO_4$ 0,1116 g = 41,2 mg Fe, titrirt = 41,7 mg Fe.	Feucht 160,04 g, trocken 40,42 g, Eisengehalt titrirt 4,2 mg Fe, auf 100 Trockensubstanz 10,4 mg Fe.
Hund A. 3	Als $FePO_4$ 0,05580 g = 20,6 mg Fe, titrirt = 21,0 mg Fe.	Feucht 213,0 g, trocken 57,82 g, Eisengehalt titrirt 0,8 mg Fe, auf 100 Trockensubstanz 1,4 mg Fe.

Am 14. Juni wurden die übrig gebliebenen Hunde nochmals gewogen und das Hb bestimmt.

Gruppe I.	Gruppe II.
B 1. 3930 g 99 Proc. Hb	B 4. 5520 g 99 Proc. Hb
A 1. 5550 g 93 „ „	A 2. 5600 g 94 „ „

Gruppe III.
B 5. 5570 g 35 Proc. Hb
A 4. 2740 g 24 „ „

Am 16. Juni wurden dem Hund B 5 70 ccm Blut entzogen, dieselben ergaben als $FePO_4$ 0,0312 g = 11,5 mg Fe, also auf 100 ccm Blut = 16,3 mg Fe.

Aus den Wägungen der Thiere ergiebt sich mit Sicherheit, dass die in der Milch gereichte Nahrung völlig genügte, dagegen geht aus den Hb-Bestimmungen und den Analysen hervor, dass der Eisen-

gehalt der Milch zur Blutbildung nicht ausreicht; dass dagegen durch Zusatz von organischem oder anorganischem Eisen dieselbe in ein vollkommenes Nahrungsmittel verwandelt wird, und zwar scheint hinsichtlich der Assimilation des Eisens, d. h. seiner Verwendung zur Blutbildung zwischen den anorganischen und organischen Präparaten kein Unterschied bemerkbar; bezüglich der Resorption dagegen scheint ein solcher wohl zu existiren, wie sich aus dem Vergleich der Eisenbestimmung der Lebern von Hund B 2 (Ferratin) und Hund B 3 (Ferr. lact.) ergiebt. Dieses Verhalten ist nach meiner Darlegung des Resorptionsvorganges leicht verständlich. Nimmt man die Gewichtszunahme der Hunde von der Geburt ab zu durchschnittlich 3,5 kg an, und berechnet man den Eisenbedarf auf 1 kg zu 0,044 Fe, so folgt daraus, dass die Thiere zur Deckung ihres Wachsthums 0,156 Fe brauchten. Nun erhielten sie mit der Milch, wenn man nach Bunge auf 1 Liter Milch 0,0044 Fe_2O_3 rechnet, 0,152 Fe zugeführt, wovon wir höchstens ²/₃ als resorbirt annehmen können, so dass 0,056 Fe ungedeckt bleiben, die also aus dem medicamentös gereichten Eisen beschafft werden mussten. Diese Menge entspricht aber einer täglichen Aufnahme von nicht ganz 1 mg Fe, wozu vielleicht noch 1 mg kommt zur Bestreitung des täglichen Eisenstoffwechsels, wie aus meinen früheren Untersuchungen an Milchhunden hervorgeht. Dass wirklich nur so geringe Mengen zur Resorption gelangten, dafür spricht auch der Befund von Versuch 7 und 8, wo bei der geringen Zufuhr von 10 mg Fe doch eine so grosse Menge im Dünndarm wiedergefunden wird. Für die geringe Resorption spricht vielleicht auch der Umstand, dass man bei Chlorosen oft so lange Zeit Eisen verabreichen muss. Ob nun die von den erwähnten Autoren mikroskopisch gefundenen Eisenmengen sich gerade auf diese geringen Quantitäten beziehen, oder ob dabei auch noch die Aufsaugung der festen Partikel mit in Betracht kommt, dass lässt sich, wie oben erwähnt, nicht entscheiden. Diese geringe Resorption ist vielleicht bei Beurtheilung der negativen Resultate, gewonnen auf dem Weg der chemischen Analyse, auch mit in Betracht zu ziehen, und war es deshalb um so wichtiger, diese Frage einmal durch einen ausgedehnteren Ernährungsversuch zu entscheiden. Das Verhältniss der Eisenmenge in der Leber der neugeborenen Hunde, zu der der Eisenhunde entspricht den von Zaleski dafür aufgefundenen Zahlen; nach ihm soll der Eisengehalt der Leber des neugeborenen Hundes zu dem des Erwachsenen sich verhalten wie 9—5 : 1.

Die von mir gewählten Eisenmengen, 10—13 mg pro Thier und Tag, sind so gering, dass jede andere Erklärung der günstigen

Wirkung ausser der durch Assimilation z. B. durch spezielle Darmwirkung oder dergl. ausgeschlossen ist, und ist somit durch diesen Versuch unbestreitbar der Beweis erbracht, dass aus dem anorganisch gereichten Eisen zunächst Ferratin und dann Hämoglobin gebildet werden kann. Die Thatsache, dass sich Hund B 3 trotz des geringen Eisenvorrathes in der Leber (vergl. auch die in Versuch 8 schon angegebene geringere Reaction von Milz und Leber auf Schwefelammon) doch im normalen Hb-Gehalt erhielt, beweist, wie vorzüglich die Regulationsapparate des Organismus functionieren, und wie das Hauptgewicht stets auf constante Zusammensetzung des circulirenden Nährmateriales gesetzt wird, — ein Analogon der Wanderung des Glykogens von der Leber zum Muskel. Es ist der Organismus bei zu wenig Eisenzufuhr von aussen oder bei Blutentziehung stets bestrebt, auf Kosten des Eisenvorrathes der Organe seinen Blutbestand normal zu erhalten, und dürfte diese Erscheinung vielleicht dazu angethan sein, irgendwelches Licht auf die Aetiologie der Chlorose zu werfen, bei der die Verhältnisse mit Rücksicht auf die angegebene Tendenz vielleicht gerade umgekehrt liegen.

Literaturverzeichniss.

A. Macallum, On the absorption of iron in the animal body. Journal of Physiology 1894. p. 186.
W. Hamburger, Ueber die Aufnahme und Ausscheidung des Eisens. Zeitschr. f. physiol. Chemie 1878. Bd. II. S. 191.
Gottlieb, Beiträge zur Kenntniss der Eisenausscheidung durch den Harn. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 1890. Bd. XXVI. S. 139.
Damaskin, Arbeiten des pharmakologischen Institutes zu Dorpat. Bd. VII. S. 40.
Kumberg, Arbeiten des pharmakologischen Institutes zu Dorpat. Bd. VII. S. 69.
H. Hochhaus und Quincke, Ueber Eisenresorption und Ausscheidung im Darmkanal. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 1896. Bd. XXXVII. S. 159.
A. Düsterhoff, Ueber den Einfluss der Eisenpräparate auf die Magenverdauung. Dissert. Berlin 1882.
F. Voit, Beiträge zur Frage der Secretion und Resorption im Dünndarm. Zeitschrift f. Biologie 1892. Bd. XXIX. S. 325.
Gaule, Ueber den Modus der Resorption des Eisens und das Schicksal einiger Eisenverbindungen im Verdauungskanal. Deutsche med. Wochschr. 1896. S. 289.
Woltering, Ueber die Resorbirbarkeit der Eisensalze. Zeitschr. f. physiol. Chem. 1895. S. 186.
Kunkel, Blutbildung aus anorgan. Eisen. Pflüger's Archiv 1895. Bd. LXI. S. 595.
Laudenbach, Ueber die Betheiligung der Milz bei der Blutbildung. Centralblatt f. Physiol. 1895. Bd. IX. Nr. 1.
Bunge, Ueber die Aufnahme des Eisens in den Organismus des Säuglings. Zeitschrift f. physiol. Chemie. Bd. XIII. S. 399.
Bunge; Eisentherapie; Verhandlg. des Congresses für innere Medicin 1895. S. 133.
Hall, Ueber das Verhalten des Eisens im thierischen Organismus. Du Bois' Arch. 1896. S. 49.
Molisch, Die Pflanze in ihrer Beziehung zum Eisen. Jena 1892.
Zaleski, Studien über den Eisengehalt der Leber. Zeitschrift f. physiol. Chemie. Bd. X. 1896. S. 453.

XIII.

Aus der medicinischen Klinik zu Jena.

Ein Beitrag zur experimentellen Albumosurie.

Von

Cand. med. E. Haack.

Obwohl in den letzten Jahren die Frage der Albumosurie von verschiedenen Seiten aufgenommen worden ist, ich erinnere z. B. an die Prager und Jenaer Untersuchungen, ferner an die ausführliche Monographie Stadelmann's, muss man doch mit Stadelmann zu dem Schlusse kommen, dass eine erschöpfende Kenntniss ihrer Aetiologie, eine über das Interesse des Einzelbefundes hinausgehende Gesammtauffassung der Bedeutung derselben zur Zeit noch nicht gegeben ist.

Doch sind gerade durch die jüngsten Untersuchungen einzelne Bausteine für das Gebäude einer derartigen Erkenntniss beigebracht worden.

Speciell haben die in der Jenaer medicinischen Klinik angestellten Untersuchungen gewisse Beziehungen zum Fieber einerseits, zur Leukocytose und Entzündung, sowie zur Wirkung specifischer Bacterienproducte z. B. dem Tuberculinum Kochii andererseits ergeben.

Diese Befunde, welche zum grössten Theile an künstlich durch subcutane Injectionen hervorgerufenen Albumosurien erhoben wurden, andererseits jedoch auch durch die Resultate klinischer Beobachtungen sich bestätigten, dürften deshalb bemerkenswerth sein, weil sie die Albumosurie in Beziehung zu einer grossen Reihe von Stoffen stellen, die bei dem experimentellen Studium der Entzündung, beziehentlich des Fiebers, verwendet worden sind. Es darf heute durch die Untersuchungen Leber's [1]) u. A. nicht nur als ausgemacht gelten,

---

1) Ueber die Entstehung der Entzündung und die Wirkung der Entzündungserreger. Leipzig 1891.

dass es eine rein chemisch erzeugte Entzündung giebt, sondern es giebt auch mit Sicherheit ein rein chemisch bei Wahrung peinlichster Asepsis erzeugtes Fieber.

Für die Erkenntniss derartiger experimenteller Fieber, sollte man nun meinen, wäre nicht so sehr das Studium der durch Einverleibung von complicirten Eiweissderivaten erzeugten febrilen Reaction zu empfehlen, als gerade die Beobachtung der durch relativ einfache chemische Verbindungen hervorgerufenen Temperatursteigerungen, da die einfachsten Verhältnisse auch die durchsichtigsten sein müssten.

Allein diese allerdings chemisch einfach zusammengesetzten Stoffe, die hier in Betracht kommen, sind fast sämmtlich sehr stark wirkende Acria, die zweifellos nicht nur derartige allgemeine Wirkungen, wie Fieber und Leukocytose, hervorrufen, sondern auch am Orte der Einwirkung direct wohl zu einer Zerstörung organischer Substanz führen.

Es lässt sich nun aber nicht leugnen, dass die fieberhafte Reaction eines mit Eiweisskörpern, speciell mit Albumose, vergifteten und eines Thieres, welches beispielsweise mit Argentum nitricum oder Tinctura Jodi vergiftet ist, eine grosse Aehnlichkeit haben. Diese Aehnlichkeit spricht sich sowohl im zeitlichen Eintreten des Fiebers, das nach mehreren Stunden, vom Zeitpunkte der Injection an gerechnet, auftritt, als auch im Ablauf desselben aus. Sie geht für manche Stoffe sogar so weit, dass sie complicirte Reactionen, wie die tuberculinähnliche Wirkung der Albumosen, mit diesen gemeinsam haben.

Da die chemischen Acria nun zweifellos am Orte der Einwirkung einen directen Eiweisszerfall bewirken, so ergiebt sich von selbst die Frage, ob nicht die febrile Reaction des gesammten Organismus auf eine derartige Injection einer stark chemisch wirkenden Substanz eine secundäre, durch die Eiweisszerfallsproducte bedingt sein könnte.

Diese Möglichkeit ist bereits von einem französischen Forscher, Hutinel[1]), erörtert worden, der heftige Tuberculinreaction nach subcutaner Injection von 0,7 proc. Kochsalzlösung bei tuberculösen Kindern auftreten sah und seine Resultate in Beziehung zu den damals gerade veröffentlichten Befunden von Matthes[2]) setzt.

Allein ein sicherer und systematischer Nachweis eines solchen Zusammenhanges steht noch aus.

Die folgende Arbeit soll nun einen Versuch darstellen, dieser Frage näherzutreten.

1) Semaine médicale. 16. III. 1895.

2) Deutsches Archiv f. klin. Medicin. Bd. LIV. Ueber die Wirkung einiger subcutan einverleibter Albumosen auf den thierischen Organismus.

Bevor ich jedoch zur Schilderung meiner Versuche selbst übergehe, dürfte es sich als nützlich erweisen, einen kurzen Ueberblick über die diesbezügliche, vorliegende Litteratur zu geben.

Selbstverständlich kann ich nicht eine völlig erschöpfende Darstellung der reichen Literatur über Fieber und Entzündung geben, sondern ich werde mich darauf beschränken, die für unsere Frage wichtigeren Vorarbeiten kurz anzuführen.

Die Veranlassung zu diesen Untersuchungen hat theils die Entdeckung des Tuberculins gegeben, man bemühte sich, Tuberculinreactionen mit anderen Stoffen zu erzeugen, theils sind dieselben als Nebenresultat von Forschern[1–4]) gewonnen, welche die Frage der febrilen und durch chemotaktisch wirksame Substanzen erzeugte Leukocytose sich als Gegenstand ihres Studiums gewählt hatten.

Buchner[5]) war bekanntlich der erste, der gegen die Specificität des Tuberculins Einspruch erhob und zunächst durch seine Bacterienproteïne ähnliche Reactionen zu erzeugen lehrte, der dann später, gleichfalls als erster, durch Einverleibung einer Glutencaseïnlösung eine nicht unbeträchtliche Leukocytose, neben örtlicher Reizwirkung, bestehend in einer erysipelartigen Schwellung erzeugte, welche ähnlich der durch die Bacterienproteïne hervorgerufenen sich darstellte.

Zu noch auffallenderen Resultaten kam Spiegler[6]), der durch zahlreiche Stoffe, wie Thiophen, Benzol, Aceton u. a. eine tuberculinähnliche Reaction erzielte. Es ist von Spiegler übrigens nur an menschlichem Material, an Lupuskranken experimentirt worden, die nach der Injection wohl Localreaction, aber kein Fieber zeigten.

Man versuchte fernerhin, auch die chemisch wirksamen Stoffe des Tuberculins zu isoliren. Die in dieser Richtung maassgebende Arbeit ist die bekannte Analyse des Tuberculins von W. Kühne[7]), dem es gelang, eine Reihe von Albumosen im Tuberculin aufzufinden, die sämmtlich, wenn auch bedeutend schwächer, so doch dem Tuberculin ähnlich wirkten.

Vorher hat übrigens schon Martin Hahn[8]) Albumosen im Tuberculin nachgewiesen, ohne sie aber so genau zu differenziren wie Kühne.

---

1) Römer, Wiener klin. Wochenschr. 1891. Nr. 45.
2) Derselbe, Berliner klin. Wochenschr. 1891. Nr. 51.
3) Römer und Gärtner, Wiener med. Blätter. 1891. Nr. 42.
4) Dieselben, Wiener klin. Wochenschr. 1892. Nr. 2.
5) Berliner klin. Wochenschr. 1890. Nr. 47.
6) Centralbl. f. klin. Med. 1893.
7) Zeitschr. f. Biol. 1893.
8) Deutsche med. Wochenschr. 1891. No. 45.

Speciell durch die Analyse von Kühne angeregt, hat dann Matthes (l. c.) die Wirkungen von Verdauungsalbumosen gegenüber tuberculösen und gesunden Thieren studirt und gefunden, dass man in der That durch Einverleibung derartiger, von den Albumosen des Tuberculins chemisch vorläufig nicht zu differenzirender Verdauungsalbumosen, sowohl Fieber als auch Tuberculinreactionen erzeugen kann, wenn auch in durchaus anderer Dosirung.

Erwähnt mag auch werden, dass Krehl[1]) aus einer Cultur von Bacterium coli commune eine Albumose isoliren konnte, die fiebererregend wirkte.

Dass überhaupt die Albumose bei derartigem Fieber und namentlich bei der Tuberculinreaction eine Rolle spielt, beweisen übrigens auch die Beobachtungen von Albumosurie nach Tuberculininjectionen.[2])

Es werden frei in den Kreislauf gelangte Albumosen bekanntlich rasch wieder durch die Nieren eliminirt. Es beweist also das Auftreten von Albumosurie, dass irgendwo im Körper Albumosen in den Kreislauf gelangt sein müssen, deren fiebererregende Wirkung wir oben hervorhoben.

In weiteren Arbeiten von Krehl und Matthes[3]) ist ein näherer Zusammenhang zwischen Fieber und Albumosurie nachzuweisen versucht; das statistische Material über diese Frage ist in der Arbeit von Schultess[4]) niedergelegt.

Nach diesen und einigen Arbeiten der französischen Litteratur[5]) scheint also ein gewisser Zusammenhang zwischen Fieber und Albumose vorhanden zu sein.

Weitere Arbeiten, die für unsere Frage wichtig sind, sind, wie bereits bemerkt, die Arbeiten über Leukocytose. Unter diesen ist es besonders die Arbeit von Winternitz über die Allgemeinwirkung örtlich reizender Substanzen.

Winternitz[6]) gelang es, durch eine Reihe chemisch einfach zusammengesetzter Körper, wie Silbernitrat, Kupfersulfat, Pinen, Crotonöl u. a. nach subcutaner Injection derselben neben localer Entzündung eine allgemeine Leukocytose und Temperatursteigerung von 1—1,5° C. herbeizuführen. Er will damit beweisen, dass Bacterien-

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXV.
2) Literatur bei Matthes, Centralblatt f. innere Med. 1895. Nr. 16.
3) Deutsches Archiv f. klin. Med. 1894.
4) Dissertation. Jena.
5) Literatur bei Charrn, Archives de physiologie 1889.
6) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXV. Heft 1; Bd. XXXVI. Heft 3 u. 4.

gifte, die in Erkrankungsfällen die Ursache des Auftretens dieser Symptome sind, in ihrer Wirkung nichts Specifisches haben.

Diese Beobachtungen scheinen in einem gewissen Gegensatze zu dem vorher geschilderten Zusammenhang zwischen dem Symptomencomplex (Fieber, Leukocytose einerseits und Albumosenintoxication, bezw. Albumosurie andererseits) zu stehen, und wenn wir vorläufig nur die rein experimentell erzeugten Fieber ins Auge fassen, so lässt sich die Frage so formuliren:

Entweder sind die Eiweissderivate zur Erzeugung des Fiebers nicht nothwendig, sondern eine Reihe reizender Stoffe erzeugen direct Fieber, oder das Fieber ist erst eine Secundärwirkung, weil sich durch die Injection der reizenden Stoffe nicht assimilirbare Eiweisskörper bilden, welche dann erst das Fieber erzeugen.

Wie ich oben schon erwähnte, wird man der Entscheidung über diese Frage näher kommen, wenn man zu prüfen versucht, ob bei den durch die chemischen Acria erzeugten Fiebern etwa Albumosen im Urin sich nachweisen lassen, denn damit würde bewiesen sein, dass jedenfalls unter dem Einfluss dieser einfachen Verbindungen derartige Eiweissderivate entstehen, deren Beziehung zum Fieber wir schon kennen.

Bei meinen Versuchen verwandte ich zum grössten Theile Kaninchen.

Hunde glaubte ich ausschliessen zu müssen, weil der Urin derselben, wie auch ich bestätigen konnte, häufig coagulable Eiweisskörper enthält.

Meerschweinchen benutzte ich nur einige Male, da sie, wie sich herausstellte, zu wenig und ziemlich intensiv gefärbten Urin geben, in dem der Nachweis von Eiweisskörpern Schwierigkeiten bereitet.

Der Urin wurde durch Expression der Blase oder durch Katheterismus [1]) der bei männlichen Thieren unschwer ausführbar ist, gewonnen.

Um aseptisches Fieber hervorzurufen, injicirte ich den Thieren Argentum nitricum und Tinctura Jodi. Die Argentumlösungen wurden durch einstündiges Kochen sterilisirt. Auch die mit Asbestkolben versehene Spritze wurde in strömendem Dampfe, die Canüle durch Ausglühen sterilisirt.

Danach wurden die Lösungen durch eine in der Grösse eines Fünfmarkstückes rasirte und peinlichst desinficirte Stelle der Bauchhaut in das subcutane Zellgewebe eingespritzt. Die Einstichsstelle wurde dann mit steriler Watte und Sublimatcollodium verschlossen.

1) May, Stoffwechsel im Fieber. Habilitationsschrift 1893. München.

Es ist selbstverständlich, dass der Urin vor der Injection auf Eiweisskörper genau untersucht wurde.

Da nach den früheren Befunden von Krehl und Matthes bei febriler Albumosurie die Menge der ausgeschiedenen Albumosen nur eine geringe ist, versuchte ich nach einem Vorschlag von Dr. Matthes, zunächst alle etwa auftretenden Eiweisskörper aus dem Harn zu isoliren und dieselben dann erst zu differenciren. Die Methodik war im Einzelnen folgende.

Der filtrirte Harn wurde mit dem 5—10fachen Volumen Alkohol absolutus gefällt. Nach 12—24stündigem Verweilen unter Alkohol wurde der milchig weisse, voluminöse, sich gut absetzende Niederschlag auf einem Filter gesammelt und in siedendem Wasser aufgelöst, wodurch eine wenig gefärbte, klare Lösung entstand. In dieser stellte ich zunächst die Biuretprobe an, fiel dieselbe positiv aus, so wurden, um eine Täuschung durch etwa nicht völlig im Alkohol zur Gerinnung gebrachtes coagulables Eiweiss zu vermeiden, zunächst die gewöhnlichen Eiweissproben angestellt: Essigsäure — Ferrocyankali, Kochprobe mit nachfolgender Ansäuerung mit Salpetersäure, in einzelnen Fällen auch die Ringprobe.

Alsdann wurde in einer weiteren Probe vorsichtig mit verdünnter Essigsäure angesäuert, um auf Nucleoalbumine zu fahnden. Dieselbe Probe wurde, um Mucine auszuschliessen, falls auf verdünnte Essigsäure keine Trübung eingetreten war, mit stärkerer Essigsäure behandelt.

Waren alle diese Reactionen negativ geblieben, so wurde die Biuretprobe als für Albumosen beweisend angesehen und in einer letzten Probe noch untersucht, ob die Kühne'sche Albumosenreaction — Fällung der mit dem gleichen Volumen concentrirter Kochsalzlösung versetzten Probe durch Essig- oder Salpetersäure in der Kälte, Wiederauflösung der Fällung in der Wärme — positiv ausfiel.

Ergab eine dieser Proben das Vorhandenhein auch nur geringer Spuren coagulablen Eiweisses oder Nucleoalbumins und Mucins, so wurden diese Harne von der weiteren Untersuchung ausgeschlossen.

Meine ersten Injectionsversuche stellte ich an neun nichthungernden Thieren, 4 Kaninchen und 5 Meerschweinchen, an. Die ersteren hatten durchschnittlich ein Gewicht von 2 Kilo, die Meerschweinchen wogen mindestens 300 g.

Ich injicirte in der oben angegebenen Weise 2 ccm einer 1 proc. Argent. nitr. Lösung, bezüglich 2 ccm Tinctura Jodi recenter parata.

Beim I. Kaninchen stieg die Temperatur von 39,5 auf 40,6° C. im Verlaufe von 6 Stunden.

Beim II. erzielte ich eine Temperatursteigerung von 38,8 auf 40° C. nach 4 Stunden.

Zwei weitere Kaninchen, die ein Gewicht von nur 1 Kilo zeigten, reagirten auf die Injection überhaupt nicht.

Höhere Temperaturen zeigten die in derselben Weise injicirten Meerschweinchen.

Das I. bekam eine Temperatursteigerung von 39,1 auf 40,5° C. nach 8 Stunden.

Das II. eine solche von 39,3 auf 40,5° C. nach 6 Stunden.

Die Temperatur des III. stieg von 39 auf 41° C. nach 4 Stunden.

Das IV. und V. Thier zeigten eine Temperaturerhöhung von 38,4 auf 39,6° C. nach 4 Stunden, bezüglich von 39,1 auf 40° C. nach 5 Stunden.

Bei allen diesen Versuchen gelang es mir infolge der auffallend dunklen Farbe des alkalischen Urins — die Thiere hatten nicht gehungert —, die ich durch nichts zu beseitigen vermochte, und die sich auch der Alkoholfällung sehr intensiv mittheilte, nicht, untrügliche Reactionen auf Eiweisskörper anzustellen.

Auch wenn man den Urin, der nicht immer durch Katheterismus oder Expression der Blase völlig gewonnen werden konnte, sondern gelegentlich durch spontane Miktion entleert wurde, unter Paraffinum liquidum auffing, um ein Verdunsten zu vermeiden, änderte sich nichts an dem geschilderten Resultate.

Daher versuchte ich auf einen Vorschlag des Herrn Dr. Matthes, den Harn durch Hunger der Thiere sauer zu erhalten, obwohl Versuche, die Prof. Krehl und Dr. Matthes gemeinschaftlich mit anderen fiebererregenden Mitteln angestellt haben, ergeben hatten, dass hungernde Thiere sehr viel schwerer fiebern als nichthungernde.

Diese Versuche, die überhaupt einige Beziehungen des Fiebers zum Ernährungszustand des betreffenden Individuums ergeben, sind zwar noch nicht veröffentlicht, ich habe aber die Erlaubniss, mich darauf zu beziehen.

Zu meinen weiteren Versuchen benutzte ich also hungernde Thiere, und zwar ausschliesslich Kaninchen, die ein Gewicht von mindestens 2 Kilo hatten. Ich injicirte gewöhnlich am 3. oder 4. Hungertage.

Die Resultate sind folgende:

Das I. Thier erhielt 2 ccm einer 2proc. Argent. nitr.-Lösung. Es trat eine Temperaturerhöhung von 39 auf 40,2° C. ein nach Verlauf von 5 Stunden.

Der diesmal bedeutend hellere Harn gab in der oben angegebenen Weise untersucht, deutliche Biuretreaction, während die übrigen

Eiweissproben sämmtlich negativ ausfielen. Nur die Albumosenreaction mit gesättigter Kochsalzlösung und Essigsäure erwies sich als, wenn auch nur schwach, so doch positiv.

Das II. Thier erhielt 2 ccm Tinctura Jodi. Es trat nur eine Temperaturerhöhung um 0,2° C. ein. Eiweisskörper irgend welcher Art, auch Albumosen waren nicht nachweisbar.

Das III. Thier erhielt wiederum 2 ccm einer 2proc. Argent. nitr.-Lösung. Die Temperatur stieg von 38,9 auf 40,1° C. Auch hier fiel die Biuretprobe deutlich positiv aus, wie bei Fall I. Durch concentrirte Kochsalzlösung und Essigsäure liess sich in der Kälte kein Niederschlag erzeugen. Die übrigen Eiweissproben waren ebenfalls negativ.

Das gleiche Resultat, wie Nr. III, ergab die Untersuchung des Urins eines weiteren mit 2 ccm einer 2proc. Argent. nitr.-Lösung injicirten Thieres, dessen Temperatur von 39,5 auf 40,5° C. stieg (nach 5 Stunden).

Ebenso wurde ein V. Thier injicirt. Seine Temperatur stieg von 40 auf 41,6° C. nach 6 Stunden. Die Biuretprobe fiel auch hier positiv aus, die übrigen Eiweissproben negativ.

Dasselbe Resultat gab ein VI. in derselben Weise angestellter Versuch. Das Thier zeigte eine Temperatur von 40° C. 5 Stunden nach der Injection, vorher betrug dieselbe nur 39° C.

Ein VII. Thier wurde mit 3 ccm einer 2,5proc. Argent. nitr.-Lösung injicirt. Die Temperatur stieg von 38,8 auf 40,5° C. nach 9 Stunden.

Die Biuretprobe fiel wieder positiv aus, jedoch auch sämmtliche Eiweissproben zeigten dieses Resultat, weshalb dieser Versuch für die Entscheidung unserer Frage unbrauchbar ist.

Dieser Befund ist wohl so zu erklären, dass die gegen die früheren Versuche grössere Dosis Argent. nitr. eine Reizung des Nierenparenchyms hervorrief, die die Ausscheidung von Eiweiss zur Folge hatte, eine Erfahrung, die auch nach Einverleibung anderer Salze von Schwermetallen öfters gemacht worden ist. Auch der Urin dieses Thieres war vor der Injection sorgfältig untersucht worden und gab keine der genannten Proben.

Einem VIII. Kaninchen wurden 2 ccm Tinct. Jodi injicirt. Es trat wie in Fall II. eine Temperaturschwankung von nur 0,4° C. ein. Im Urin waren weder andere Eiweisskörper, noch Albumose vorhanden. Das gleiche Resultat gab der in gleicher Weise angestellte letzte Versuch. Die Temperatur stieg auch hier nur um 0,4° C.

Fassen wir nun die Resultate der geschilderten Versuche zusammen, so ergiebt sich folgendes:

I. Nach Injection von Tinctura Jodi und Argentum nitricum tritt bei nichthungernden Thieren eine Temperatursteigerung von 0,7 bis 2° C. ein.

II. Bei nichthungernden Thieren ist infolge des nach Einverleibung dieser beiden Mittel auffallend dunklen Urins der Nachweis von Eiweisskörpern so erschwert, dass keine sicheren Resultate gewonnen werden konnten.

III. Nichthungernde Thiere zeigen auf Injection von Tinct. Jodi und Argent. nitr. im Allgemeinen höhere Temperatursteigerung als hungernde.

Ich kann also die Erfahrung, die Krehl und Matthes mit anderen fiebererregenden Mitteln machten, auch für Argent. nitr. und Tinct. Jodi bestätigen.

IV. Thiere von einem Gewichte unter 1 Kilo reagiren häufiger überhaupt nicht auf Injection von Argent. nitr. und Tinct. Jodi.

V. Hungernde Thiere zeigen nach Injection von Tinct. Jodi keine, bezüglich nur ganz unbedeutende Steigerungen der Körperwärme.

VI. Hungernde Thiere fiebern auf Injection von Argent. nitr., und es lässt sich mit aller Bestimmtheit das Auftreten von Albumosen im Harn nachweisen. Da unsere Untersuchungsmethoden sicher coagulable Eiweisskörper ausschliessen lassen, kann man wohl die Biuretreaction gebenden Körper mit gutem Rechte als Albumosen auffassen, namentlich da bei unseren ganzen Untersuchungsverfahren keine einzige Operation stattfindet, die eine artificielle Spaltung coagulablen Eiweisses bewirken und damit zu Täuschungen Veranlassung geben könnte.

Dass in einer Reihe von Fällen die eigentliche von Kühne angegebene Albumosenreaction (Fällung in der Kälte, Aufhellung in der Hitze, bei Behandlung mit Kochsalz und Essigsäure) negativ ausfiel, während die Biuretprobe deutlich positiv war, spricht wohl dafür, dass es sich um weit in der Hydradation vorgeschrittene, den Peptonen nahestehende Albumosen in diesen Fällen handelt, die die Kühne'sche Reaction nicht mehr geben.

Dieser Befund stimmt mit dem der von Krehl und Matthes[1]) näher differencirten fieberhaften Albumosurien beim Menschen überein.

Der II. Theil meiner Arbeit hat den Zweck, zu untersuchen, ob die von Dr. Matthes gelegentlich gemachte Erfahrung, dass nach Injection von Tinctura Jodi in Hydrocelensäcke Albumosen im Harn auftreten, sich auch für weitere Fälle bestätigt.

Meine diesbezüglichen Untersuchungen beziehen sich auf nur

1) Archiv f. klin. Medicin 1895.

4 Fälle. Wir hatten nicht Gelegenheit, noch mehr derartige Fälle zu beobachten, da in der hiesigen chirurgischen Klinik Hydrocelen häufiger durch Radicaloperation geheilt werden. Ausserdem glaubte ich, einige Patienten, die von vornherein coagulables Eiweiss im Urin zeigten, von einer weiteren Beobachtung ausschliessen zu müssen.

Der Urin der Patienten wurde in der oben ausführlich angegebenen Weise vor und nach der Injection untersucht.

In Fall I wurden 5 ccm Tinct. Jodi recens parata in den Hydrocelensack eines Patienten injicirt. Derselbe bekam eine Temperatursteigerung von 36,8 auf 38° C.

Der Urin, auf der Höhe des Fiebers untersucht, gab schon in frischem Zustande schwach positive Biuretreaction, derselbe enthielt, im frischen Zustande untersucht, kein coagulables Eiweiss. Die Biuretprobe fiel, nachdem der Urin, wie oben angegeben, behandelt war, stark positiv aus. Die bekannten Eiweissreactionen dagegen waren auch nach der Alkohol-Fällung negativ. Patient II wurde ebenso behandelt. Die Temperatur stieg von 36,2 auf 37,4° C. Die Biuretprobe war schwach positiv, die übrigen Proben gaben dasselbe Resultat wie in Fall I.

Deutlich positiv war auch die Biuretreaction bei Patient III, dessen Temperatur von 36,7 auf 38,7° C. stieg. Die übrigen Proben waren wie in I. und II.

Bei Patient IV ergab die Untersuchung des Urins bei Anwendung der Essigsäure-Ferrocyankaliumprobe eine ganz unbedeutende, erst nach einiger Zeit eintretende Trübung, während die anderen Proben negativ waren. Die Biuretprobe dagegen war stark positiv, ein Befund, der durch das spurweise Vorhandensein coagulablen Eiweisses kaum erklärlich ist, vielmehr ist man wohl berechtigt, die Biuretreaction als durch die Anwesenheit von Albumose verursacht anzusehen.

Der IV. Patient fieberte ebenfalls, seine höchste Temperatur war 38,8° C. Der Urin aller 4 Patienten, vor und nach der Fieberzeit untersucht, war frei von Eiweisskörpern irgend welcher Art.

Ueberblicke ich zum Schlusse das Gesammtresultat, so glaube ich, nachgewiesen zu haben, dass in der That nach Injection von Argent. nitr. und Tinct. Jodi während des dadurch erzeugten Fiebers Albumosen im Urin auftreten, die mit dem Fieberabfall verschwinden.

Es würde also der enge Zusammenhang zwischen Albumosurie und Fieber aufs neue bestätigt werden.

Ueber die Bedeutung dieser Albumosurie dagegen etwa als ätiologisches Moment für das Fieber lässt sich ein sicheres Urtheil bislang

noch nicht fällen. Es ist zu erwägen, dass die febrile Albumosurie, abgesehen von derjenigen der Hydrocelenpatienten, keine besonders starke ist, und man kann zweifellos das Auftreten von Albumosen im Fieber auch als ein Fiebersymptom deuten, als Ausdruck eines veränderten Eiweisszerfalles, ohne dass der Albumosurie dann eine ätiologische Bedeutung zukäme.

Zum Schlusse ist es mir eine angenehme Pflicht, meinen hochverehrten Lehrern, Herrn Hofrath Prof. Dr. Stintzing, für die Ueberlassung der vorliegenden Arbeit, und Herrn Privatdocent Dr. Matthes für die Anregung dazu und die liebenswürdige Unterstützung bei der Anfertigung derselben meinen Dank auszusprechen.

XIV.

Aus dem Institute für experim. Medicin in Petersburg.

Ueber den Gehalt an Antitoxin in den Körperflüssigkeiten und den einzelnen Organen der gegen Diphtherie immunisirten Pferde.

Von

Dr. S. Dzierzgowski.

(Mit 1 Abbildung.)

Es sind wenige Jahre verflossen, seitdem wir durch die Untersuchungen Ehrlich's, Wernicke's, Behring's u. A. wissen, dass nach Injection in den Körper gesunder Thiere von wasserlöslichen, specifischen Bacteriengiften in allmählich steigender Dosis, der thierische Organismus ein Gegengift producirt, welches nicht allein die Giftwirkung paralysirt, sondern auch bei Menschen und Thieren, die mit den betreffenden Bacterien inficirt sind, eine Heilwirkung hat.

In der kurzen Zeit, seitdem es bekannt ist, dass im Thierkörper solche specifischen Antitoxine gebildet werden, sind sehr zahlreiche, zum Theil einander widersprechende Hypothesen über ihre Natur und Entstehung aufgestellt worden. Ich will sie hier nicht einzeln aufzählen, denn gerade die verschiedenen und einander widersprechenden Theorien sind ein Zeichen dafür, dass wir auf die Fragen: wo, woraus und wie im Organismus die Antitoxine gebildet werden, keine sichere Antwort zu geben im Stande waren.

Gleich nach der ersten Publication v. Roux in den Pasteur-schen Annalen wurde an unserem Institute eine Abtheilung für die Herstellung des Heilserums gegen Diphtherie errichtet, und nachdem mir provisorisch die Leitung dieser Abtheilung übertragen wurde, habe ich das mir zu Gebote stehende Material benutzt, um zunächst die erste Frage, nämlich nach dem Orte der Antitoxinbildung experimentell aufzuklären. War die erste Frage beantwortet, so konnte man hoffen, auch bezüglich der zwei anderen Fragen präcisere Vorstellung zu gewinnen.

Zu dem Zwecke habe ich den Gehalt an Diphtherieantitoxin in den verschiedenen Körperflüssigkeiten und Organextracten immuner Pferde topographisch bestimmt. Mein Vorhaben war um so leichter

auszuführen, als wir in der von Behring, Ehrlich u. A. ausgearbeiteten Methode mit wenig Material den Gehalt am Antitoxin in den respectiven Flüssigkeiten und Organsäften leicht bestimmen können. Die antitoxinhaltigen Flüssigkeiten habe ich in abgemessen Mengen in vitro mit normalem und vor jedem Versuche controlirtem Diphtherietoxin gemischt und abgemessene Mengen des Gemisches Meerschweinchen subcutan injicirt. Als Neutralisationspunkt, d. h. Grenze des Gehaltes an Antitoxin betrachte ich das Auftreten des Infiltrats bei den Meerschweinchen. Nach meinen zahlreichen Bestimmungen ist nicht der Tod des Meerschweinchens, sondern das Auftreten des Infiltrats an der Injectionsstelle das sicherste Merkmal der erreichten, resp. überschrittenen Neutralisation des Toxins. Dabei fällt das Gewicht des Controlmeerschweinchens ausser Betracht. Thiere von 200—500 g Gewicht, welche dieselbe Menge der Mischung (Toxin mit Antitoxin) injicirt bekommen, zeigen unabhängig von ihrem Körpergewicht in gleicher Zeit ein gleich grosses Infiltrat, resp. das Infiltrat bleibt bei beiden aus. Die Kraft des Antitoxins habe ich in den folgenden Tabellen in den von Behring vorgeschlagenen Einheiten ausgedrückt.

Meine Untersuchungen habe ich mit dem Blute begonnen, indem ich den Antitoxingehalt in dem flüssigen Theil des Blutes (Plasma und Serum) und den rothen und weissen Blutzellen bestimmte. Die Eigenschaft des Plasmas, rasch zu coaguliren, ist beim Abmessen und Injiciren ein störendes Moment. Ich hatte daher vorerst zu ermitteln, ob Plasma und Serum in ihrem Antitoxingehalte gleichwerthig sind, resp. zwei folgende Vorfragen zu erledigen: 1. besitzt das Fibrin immunisirter Pferde antitoxische Eigenschaften? 2. hält das Fibringerinnsel, als poröser Körper, beim spontanen Herauspressen des Serums nicht einen bestimmten Theil des Antitoxins zurück? Zur Beantwortung der ersten Vorfrage bestimmte ich die Neutralisationskraft des vom Serum ausgewaschenen und in 10 proc. Kochsalzlösung aufgelösten Fibrins, nachdem zugleich in einem anderen Theil des gleichen Fibrins der Gehalt an festem Rückstand ermittelt wurde. Folgende Tabelle [1]) veranschaulicht die erhaltenen Resultate.

1) In dieser, wie in allen folgenden Tabellen ist in der ersten horizontalen Rubrik angegeben die Menge der verwendeten normalen Toxinlösung in Cubikcentimetern. In der zweiten in Cubikcentimetern die Menge der antitoxinhaltigen Lösung. In der dritten die fortlaufende Nummer der Versuchsthiere. In der vierten das Gewicht des Meerschweinchens am Tage vor und in den folgenden Rubriken das Gewicht des Thieres nach der Injection. Die Buchstaben: I. z. g. bedeuten „Infiltrat ziemlich gross". I. g. „Infiltrat gross". I. k. „Infiltrat klein". I. s. k. „Infiltrat sehr klein". o. I. „ohne Infiltrat". † = todt. Mgens = Morgens.

Tabelle 1.

Bestimmung der Neutralisationskraft der 2 proc. Fibrinlösung des Pferdes Nr. 85, dessen Serumstärke = 110 Einheiten war.

Tag	Toxin 0,3 2 % Fibrinlösung 0,1 ccm Nr. 566	Toxin 0,3 Fibrinlösung 0,5 ccm Nr. 567	Toxin 0,3 Fibrinlösung 1,0 ccm Nr. 568	Toxin 0,3 Fibrinlösung 2,5 ccm Nr. 569	Toxin 0,3 Fibrinlösung 5,0 ccm Nr. 570
Vor	Gewicht = 330	G. = 300	G. = 284	G. = 306	G. = 320
1	I. z. g. 310	I. g. 270	I. g. 270	I. z. g. 300	I. z. g. 302
2	I. g. 305	I. g. 285	I. g. 270	I. g. 296	I. g. 289
3	† vor 6 U. Mgens.	† vor 6 U. Mgens.	† n. 6 U. Mgens.	s. schwach 272	† vor 6 U. Mgens.
4				† n. 6 U. Mgens.	

Aus der Tabelle Nr. 1 geht also hervor, dass das Fibrin keine antitoxischen Eigenschaften hat, resp. in dem Plasma eine neutrale Rolle spielt. Aus den Tabellen Nr. 2 u. 3 ergiebt sich bezüglich der zweiten Vorfrage, dass das spontan abgeschiedene und das von gleicher Blutportion aus dem Plasmacoagulum abgepresste Serum gleich stark sind, was uns zu dem Schlusse berechtigt, dass das Coagulum trotz seiner Porosität den wirksamen Körper nicht zurückhält.

Tabelle 2. **Pferd Nr. 85.**

a) Bestimmung des spontan aus dem Plasmacoagulum ausgeschiedenen Serums.

	Toxin 0,3 Serum 0,0013 Nr. 91	Toxin 0,3 Serum 0,0011 Nr. 92	Toxin 0,3 Serum 0,001 Nr. 93	Toxin 0,3 Serum 0,0008 Nr. 125	Toxin 0,3 Serum 0,0007 Nr. 126	Toxin 0,3 Serum 0,0006 Nr. 127	Toxin 0,3 Serum 0,0005 Nr. 128
Vor	335	305	300	315	300	320	305
1	o. I. 330	o. I. 285	o. I. 260	o. I. 295	o. I. 288	o. I. 305	I. z. g. 280
2	o. I. 327	o. I. 288	o. I. 267	o. I. 305	I. k. 282	I. k. 307	I. g. 250
3	o. I. 332	o. I. 303	o. I. 290	o. I. 310	I. k. 282	I. k. 307	I. g. 242
4	o. I. 338	o. I. 310	o. I. 302	o. I. 322	I. k. 292	I. k. 312	I. g. 230
5	o. I. 340	o. I. 312	o. I. 307	o. I. 322	I. k. 294	I. k. 302	I. g. 222

Kraft = 120 Einheiten.

b) Bestimmung des aus dem Plasmacoagulum abgepressten Serums.

	Toxin 0,3 Serum 0,0013 Nr. 72	Toxin 0,3 Serum 0,0011 Nr. 79	Toxin 0,3 Serum 0,001 Nr. 80	Toxin 0,3 Serum 0,0008 Nr. 129	Toxin 0,3 Serum 0,0007 Nr. 130	Toxin 0,3 Serum 0,0006 Nr. 131	Toxin 0,3 Serum 0,0005 Nr. 132
Vor	290	315	285	340	355	355	357
1	o. I. 270	o. I. 307	o. I. 270	o. I. 320	o. I. 350	I. k. 335	I. z. g. 333
2	o. I. 280	o. I. 305	o. I. 268	o. I. 322	I. z. g. 340	I. z. g. 315	I. g. 315
3	o. I. 292	o. I. 312	o. I. 270	o. I. 337	I. z. g. 357	I. z. g. 315	I. g. 312
4	o. I. 297	o. I. 318	o. I. 280	o. I. 342	I. z. g. 350	I. z. g. 317	I. g. 300
5		o. I. 320	o. I. 282	o. I. 342	I. z. g. 354	I. z. g. 315	† nach 6 U. M.

Kraft = 120 Einheiten.

Tabelle 3. Pferd Nr. 5.

a) Bestimmung des spontan aus dem Plasmacoagulum abgeschiedenen Serums.

	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3
	Serum 0,002	Serum 0,0017	Serum 0,0017	Serum 0,0014	Serum 0,0013
	Nr. 113	Nr. 114	Nr. 133	Nr. 134	Nr. 135
Vor	328	325	340	360	325
1	o. I. 315	o. I. 325	o. I. 342	I. k. 375	I. s. k. 317
2	o. I. 317	I. s. k. 335	o. I. 345	I. z. g. 367	I. g. 320
3	o. I. 310	I. s. k. 332	o. I. 355	I. z. g. 370	I. g. 322
4	o. I. 317	o. I. 335	—	I. z. g. 370	I. g. 325
5	o. I. 315	o. I. 340	—	I. z. g. 372	I. g. 330

Kraft = 60 Einheiten.

b) Bestimmung des aus dem Plasmacoagulum abgepressten Serums.

	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3
	Serum 0,0017	Serum 0,0014	Serum 0,0013	Serum 0,0011	Serum 0,001
	Nr. 159	Nr. 136	Nr. 137	Nr. 138	Nr. 139
Vor	293	310	340	310	320
1	o. I. 275	o. I. 320	I. z. g. 308	I. z. g. 310	I. z. g. 320
2	o. I. 283	I. s. k. 320	I. z. g. 305	I. g. 300	I. g. 308
3	o. I. 300	I. k. 315	I. z. g. 307	I. g. 300	I. g. 300
4	o. I. 300	I. k. 305	I. z. g. 300	I. g. 305	† vor 6 Uhr Mgens.
5	o. I. 304	I. k. 295	I. z. g. 307	I. g. 307	—

Kraft = 60 Einheiten.

Einen directen Beweis, dass das Plasma und Serum in ihrem Antitoxingehalte gleichwerthig sind, habe ich übrigens noch dadurch geliefert, dass ich flüssiges Plasma in 2 Theile theilte, zu dem einen Theil (um es flüssig zu erhalten nach dem Verfahren von Arthus-Pagés[1]) Ammoniumoxalat zusetzte, den anderen aber spontan gerinnen lies und beide durch Chamberlandkerzen filtrirte. Beides, Serum wie flüssiges Plasma, mit Toxin vermischt und Meerschweinchen injicirt, hatten, wie aus der Tab. Nr. 4 ersichtlich, den gleichen Antitoxingehalt.

Tabelle 4. a) Pferd Nr. 11.

	Serum				Plasma		
	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3		Toxin 0.3	Toxin 0,3	Toxin 0,3
	Serum 0.0022	Serum 0,002	Serum 0,0018		Plasma 0,0022	Plasma 0,002	Plasma 0,0018
	Nr. 292	Nr. 293	Nr. 294		Nr. 295	Nr. 296	Nr. 297
Vor	285	290	276	Vor	300	320	288
1	o. I. 288	o. I. 286	o. I. 272	1	o. I. 305	o. I. 322	o. I. 285
2	o. I. 290	o. I. 292	I. k. 268	2	o. I. 310	o. I. 325	I. s. k. 270
3	o. I. 294	o. I. 292	I. k. 270	3	o. I. 310	o. I. 325	I. s. k. 278
4	o. I. 292	o. I. 295	I. k. 278	4	o. I. 312	o. I. 330	I. s. k. 282

Kraft = 50 Einh. Kraft = 50 Einh.

1) Archives de Physiologie T. II. 1890 und Compt. rend. 1891. T. CXII. Nr. 4.

b) Pferd Nr. 43.

	Serum				Plasma		
	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3		Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3
	Serum 0,0015	Serum 0,0014	Serum 0,0013		Plasma 0,0015	Plasma 0,0014	Plasma 0,0013
	Nr. 324	Nr. 325	Nr. 326		Nr. 327	Nr. 328	Nr. 329
Vor	310	340	315	Vor	335	292	288
1	o. I. 315	o. I. 336	o. I. 310	1	o. I. 330	o. I. 294	o. I. 278
2	o. I. 315	o. I. 338	l. k. 304	2	o. I. 332	o. I. 300	I. k. 276
3	o. I. 320	o. I. 342	I. z. g. 308	3	o. I. 338	o. I. 300	I. z. g. 280
4	—	o. I. 345	I. z. g. 312	4	o. I. 340	o. I. 302	I. z. g. 282
		Kraft = 70 Einh.				Kraft = 70 Einh.	

Um rothe Blutkörperchen zu isoliren und darin den Antitoxingehalt zu bestimmen, verfuhr ich folgendermaassen:

Das Blut immuner Pferde wurde direct aus der Ader in auf 0° abgekühlte Cylinder aufgefangen und nach Trennung des Serums der Blutkörperchenbrei mit eiskalter physiologischer Kochsalzlösung ausgewaschen. Zum raschen und vollständigen Auswaschen benutzte ich die Centrifuge. Da das Waschwasser ganz farblos war, so ist die Annahme berechtigt, dass die Körperchen ihre Structur und Eigenschaften nicht verändert haben. Der Blutkörperchenbrei wurde in physiologischer Kochsalzlösung suspendirt und zu Bestimmungen verwendet. Das Gewicht der zur Bestimmung angewandten Blutkörperchen wurde aus dem Gewichtsverlust eines bestimmten Volumens der auf dem Wasserbade verdunsteten und bei 110° getrockneten Blutkörperchensuspension ermittelt. Die Tabellen 5 und 6 zeigen die erhaltenen Resultate.

Tabelle 5. Pferd Nr. 74.

a) Bestimmung der Neutralisationskraft rother Blutkörperchen.

	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3
	Emulsion = 1,0 Trockensubst. = 0,1709	Emulsion = 0,1 Trockensubst. = 0,01709	Emulsion = 0,01 Trockensubst. = 0,001709	Emulsion = 0,005 Trockensubst. = 0,0008545	Emulsion = 0,0033 Trockensubst. = 0,00056397	Emulsion = 0,0025 Trockensubst. = 0,00042725
	Nr. 450	Nr. 449	Tr. 448	Nr. 447	Nr. 446	Nr. 445
Vor	248	255	270	257	257	285
1	o. I. 247	I. z. g. 237	I. g. 255	s. schw. 247	s. schw. 237	† vor 6 U. Ab.
2	o. I. 240	I. z. g. 222	† vor 6 U. Mgs.	† vor 6 U. Mgs.	† n. 6 U. Mgs.	—
3	o. I. 247	† vor 6 U. Mgs.	—	—	—	—
4	o. I. 250	—	—	—	—	—
5	o. I. 252	—	—	—	—	—
	Kraft = 0,1 Einh.					

b) Bestimmung der Neutralisationskraft des entsprechenden Serums.

	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3
	Serum 0,0025	Serum 0,0022	Serum 0,002	Serum 0,0018	Serum 0,0017
	Nr. 419	Nr. 420	Nr. 421	Nr. 422	Nr. 423
Vor	402	405	387	367	400
1	o. I. 387	o. I. 415	I. k. 375	I. z. g. 350	I. z. g. 385
2	o. I. 386	I. z. k. 422	I. z. g. 380	I. z. g. 340	I. g. 380
3	o. I. 395	I. z. k. 422	I. z. g. 382	I. g. 333	I. g. 374
4	o. I. 405	I. z. k. 425	I. z. g. 380	I. g. 328	I. g. 360
5	—	o. I. 430	I. z. g. 385	I. g. 325	I. g. 346
	Kraft = 40 Einh.				

TABELLE 6. Pferd Nr. 85.

a) Bestimmung der Neutralisationskraft der rothen Blutkörperchen.

	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin
	Emulsion = 1,0 Trockensubst. = 0,2514	Emulsion = 0,5 Trockensubst. = 0,1257	Emulsion = 0,1 Trockensubst. = 0,02514	Emulsion = 0,05 Trockensubst. = 0,001257	Emulsion = 0,1 Trockensubst. = 0,2514
	Nr. 564	Nr. 563	Nr. 532	Nr. 561	Nr. 565
Vor	235	210	225	255	222
1	I. g. 215	I. z. g. 195	I. z. g. 210	I. z. g. 240	o. I. 202
2	I. g. 200	† 12 U. Mitgs.	† 6 U. Abs.	† vor 6 U. Abs.	o. I. 217
3	† vor 6 U. M.	—	—	—	o. I. 220
4	—	—	—	—	o. I. 226
5	—	—	—	—	—
	Kraft kleiner als 0,1 Einh.				

b) Bestimmung der Neutralisationskraft des entsprechenden Serums.

	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3
	Serum 0,001	Serum 0,0009	Serum 0,0008
	Nr. 574	Nr. 575	Nr. 576
Vor	270	305	310
1	o. I. 270	o. I. 302	I. k. 300
2	o. I. 272	o. I. 308	I. k. 398
3	o. I. 278	o. I. 312	I. k. 302
4	o. I. 280	o. I. 314	I. k. 304
5	o. I. 282	o. I. 318	I. k. 308
		Kraft = 110 Einh.	

Aus diesen Zahlen geht hervor, dass die rothen Blutkörperchen im Verhältniss zum Plasma nur Spuren von Antitoxin enthalten — im 1. Falle 400-, im 2. 1100mal weniger —, und auch dieser geringe Gehalt könnte davon herrühren, dass die Blutkörperchen, trotz des sorgfältigen Auswaschens, nicht vollständig frei von Serum waren. Man könnte noch den Einwand erheben, dass beim Auswaschen das

Antitoxin aus den Blutkörperchen in das Waschwasser übergegangen ist. Um diesem Einwande zu begegnen, habe ich in einen cylindrischen, abgekühlten Scheidetrichter Blut aufgefangen, und nachdem beim Stehen in der Kälte die Blutkörperchen sich senkten, wurde durch Oeffnen des Hahnes der Blutkörperchenbrei herausgelassen und durch kräftiges Centrifugiren von dem Serum möglichst befreit.

Jetzt wurden die Blutkörperchen durch Zusatz des dreifachen Volumens absoluten Alkohols zerstört, und der Niederschlag, welcher ausser Hämoglobin und Eiweissstoffen auch das Antitoxin enthalten musste, wurde durch Abpressen in der Presse möglichst von Alkohol befreit. Der Pressrückstand wurde hierauf mit dem doppelten Volumen des ursprünglich angewandten Blutkörperchenvolumens physiologischer Kochsalzlösung ausgelaugt, filtrirt und das Filtrat, das Antitoxin enthalten sollte, zur Bestimmung verwendet. Ein ähnliches Verfahren wurde schon früher von Aronsohn empfohlen, um die Antitoxine aus dem Serum zu isoliren. Die Tabellen 7 und 8 bestätigen das Ergebniss des vorhergehenden Versuches, dass nämlich die rothen Blutkörperchen höchstens Spuren von Antitoxin enthalten.

Tabelle 7. Pferd Nr. 84.

	Serum				Extract der rothen Blutzellen		
	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3		Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3
	Serum 0,0017	Serum 0,0014	Serum 0,0015		Extract 0,2	Extr. 0,04	Extract 0,002
	Nr. 571	Nr. 572	Nr. 573		Nr. 560	Nr. 559	Nr. 558
Vor	270	290	300	Vor	345	350	350
1	o. I. 272	o. I. 286	o. I. 295	1	o. I. 362	I. z. g. 342	I. z. g. 317
2	o. I. 280	o. I. 292	I. z. g. 280	2	o. I. 375	I. z. g. 325	schwach 307
3	o. I. 280	o. I. 295	I. z. g. 288	3	o. I. 376	I. g. 335	s. schwach 295
4	o. I. 285	o. I. 298	I. z. g. 292	4	o. I. 378	I. g. 324	† vor 6 U. M.
5	o. I. 282	—	I. z. g. 290	5	—	I. g. 330	—
		Kraft = 70 Einh.			Kraft = 1 Einh.		

Tabelle 8. Pferd Nr. 85.

	Serum				Extract der rothen Blutzellen		
	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3		Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3
	Serum 0,001	Serum 0,0009	Serum 0,0008		Extract 0,2	Extr. 0,04	Extract 0,002
	Nr. 574	Nr. 575	Nr. 576		Nr. 557	Nr. 556	Nr. 555
Vor	265	305	310	Vor	312	312	320
1	o. I. 270	o. I. 302	I. k. 300	1	o. I. 300	I. z. g. 305	I. g. 312
2	o. I. 270	o. I. 308	I. k. 298	2	o. I. 320	I. z. g. 307	schwach 300
3	o. I. 272	o. I. 312	I. k. 302	3	o. I. 320	I. g. 302	† 6 U. Abds.
4	o. I. 278	o. I. 314	I. k. 304	4	o. I. 222	I. g. 304	—
5	o. I. 280	o. I. 318	I. k. 308	5	o. I. 328	I. g. 308	—
		Kraft = 110 Einh.			Kraft = 1 Einh.		

Um den Antitoxingehalt der weissen Blutkörperchen zu ermitteln, verfuhr ich ebenfalls nach 2 Methoden:

1. Blut wurde direct aus der Vene in abgekühlte Cylinder aufgefangen und bei 0° stehengelassen. In dem flüssigen Plasma kann man schon nach 6 Stunden die Trennung der beiden morphotischen Bestandtheile des Blutes, je nach ihrem spec. Gewichte beobachten. Nach 24—30stündigem Stehen bleibt das Plasma noch flüssig, und nur auf der Grenzschicht der rothen Blutkörperchen bildet sich ein Coagulum, das die weissen Blutkörperchen einschliesst und fixirt. Das Plasma wurde jetzt abgegossen, das Coagulum von den Wänden des Gefässes mit einem feinen Glasstab abgelöst, mit Platinlöffel abgehoben und auf einem feinen Nickeldrahtnetz durch Waschen mit eiskaltem Plasma von den rothen Blutkörperchen befreit. Die so erhaltenen Coagula wurden während 24 Stunden bei 10° in sterilen Gefässen gehalten, wobei der grösste Theil des eingeschlossenen Serums durch Schrumpfen der Coagula sich abscheidet. Die Coagula habe ich jetzt in einem Leinwandsäckchen ausgepresst, wobei ausser Serum auch die weissen Blutzellen, resp. deren Inhalt hindurchgingen. Indem so ausgepressten Safte, den ich direct zu den Bestimmungen verwendete, hatte ich also nicht den reinen Inhalt der weissen Blutzellen, sondern Serum mit weissen Blutzellen, resp. deren Inhalt vermischt. Wenn aber, wie von Einigen behauptet wird, die weissen Blutzellen der Ort der Antitoxinbildung sind, so hatte ich jedenfalls in diesem abgepressten Safte einen bedeutend höheren Gehalt an Antitoxin zu erwarten, als wie in reinem, resp. spontan abgeschiedenem Serum. Die Tabellen Nr. 9, 10, 11, 12, 13, 14 zeigen, dass dem nicht so ist. Wie die Tabelle Nr. 15, in welcher die erhaltenen Resultate zusammengestellt sind, zeigt, ist der Gehalt an Antitoxin in dem ausgepressten Safte eher geringer. Ich habe den ausgepressten Saft auch mit 10 Proc. Glycerin extrahirt. Wie aus der Tabelle Nr. 15 ersichtlich, enthielt dieser Extract fast gar kein Antitoxin.

Tabelle 9. Pferd Nr. 5. a) Bestimmung des Serums.

	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3
	Serum 0,002	Serum 0,0017	Serum 0,0017	Serum 0,0014	Serum 0,0013
	Nr. 113	Nr. 114	Nr. 133	Nr. 134	Nr. 135
Vor	328	325	340	360	325
1	o. I. 315	o. I. 335	o. I. 342	I. z. g. 375	I. s. k. 325
2	o. I. 317	o. I. 332	o. I. 345	I. z. g. 367	I. k. 317
3	o. I. 310	o. I. 335	o. I. 355	I. k. 370	I. z. g. 320
4	o. I. 315	o. I. 340	—	I. k. 370	I. z. g. 322
5	o. I. 325	o. I. 342	—	—	I. z. g. 325
			Kraft = 60 Einh.		

b) Bestimmung des aus den Kuchen der weissen Blutzellen ausgepressten Saftes.

	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3
	Saft 0,0022	Saft 0,0022	Saft 0,002	Saft 0,0017	Saft 0,0014	Saft 0,0013
	Nr. 161	Nr. 162	Nr. 163	Nr. 177	Nr. 140	Nr. 141
Vor	342	330	298	315	375	332
1	o. I. 315	o. I. 310	o. I. 285	o. I. 295	I. k. 385	o. I. 345
2	o I. 325	o. I. 317	o. I. 293	o. I. 303	I. z. g. 392	I. z. g. 327
3	o. I. 330	o. I. 340	o. I. 300	o. I. 312	I. z. g. 395	I. z. g. 325
4	o. I. 338	o. I. 340	—	o. I. 320	I. z. g. 394	I. z. g. 322
5	o I. 342	—	—	o. I. 325	—	I. z. g. 317
				Kraft = 60 Einh.		

c) Bestimmung des aus den weissen Blutzellen dargestellten Glycerinextractes.

	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3
	Extract 0,1	Extract 0,01	Extract 0,005	Extract 0,0017	Extract 0,001
	Nr. 169	Nr. 142	Nr. 164	Nr. 165	Nr. 166
Vor	285	310	337	307	345
1	o. I. 282	o. I. 302	I. g. 303	schwach 282	schwach 300
2	o. I. 290	I. z. g. 300	I. g. 287	† nach 6 U. M.	s. schw. 285
3	o. I. 294	I. z. g. 296	I. g. 280	—	† nach 6 U. M.
4	—	I. z. g. 294	† nach 6 U. A.	—	—
5	—	I. z. g. 300	—	—	—
	Kraft = 1 Einh.				

Tabelle 10. Pferd Nr. 83. a) Bestimmung des Serums.

	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3
	Serum 0,0017	Serum 0,0014	Serum 0,0013	Serum 0,0018
	Nr. 218	Nr. 219	Nr. 220	Nr. 288
Vor	225	367	335	302
1	o. I. 315	I. g. 345	I. z. g 315	o. I. 304
2	I. s. k. 310	I. g. 337	I. g. 312	o. I. 304
3	I. s. k. 325	I. g. 340	I. g. 317	o. I. 310
4	o. I. 330	I. g. 345	I. g. 317	o. I. 312
5	o. I. 330	I. g. 352	I. g. 320	o. I. 308
				Kraft = 55 Einh.

b) Bestimmung des spontan aus dem die weissen Blutzellen enthaltenden Coagulum ausgeschiedenen Serums.

	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3
	Serum 0,0018	Serum 0,0017	Serum 0,0015
	Nr. 245	Nr. 246	Nr. 247
Vor	302	315	305
1	o. I. 315	o. I. 315	I. k. 310
2	o I. 308	I. k. 315	I. z. g. 310
3	o. I. 307	I. k. 315	I. z. g. 310
4	—	I. k. 318	I. z. g. 312
5	—	I k. 325	I. z. g. 315
	Kraft = 55 Einh.		

c) Bestimmung des aus den Kuchen der weissen Blutzellen ausgepressten Saftes.

	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3
	Saft 0,002	Saft 0,0018	Saft 0,0017	Saft 0,0015
	Nr. 279	Nr. 248	Nr. 249	Nr. 250
Vor	320	305	285	280
1	o. I. 314	o I. 312	I. k. 285	I. k. 280
2	o. I. 318	I. z. g. 320	I. z. g. 287	I. z. g. 280
3	o. I. 325	I. z. g. 327	I. z. g. 282	I. z. g. 285
4	o. I. 320	—	—	I. z. g. 287
5	o. I. 324	—	—	I. z. g. 285

Kraft = 50 Einh.

Tabelle 11. Pferd Nr. 37. a) Bestimmung des Serums.

	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3
	Serum 0,0033	Serum 0,0025	Serum 0,0022	Ser. 0,002	Serum 0,0017	Serum 0,0014
	Nr. 117	Nr. 118	Nr. 119	Nr. 120	Nr. 111	Nr. 112
Vor	333	310	315	350	320	313
1	o. I. 320	o. I. 287	o. I. 285	I. g. 320	I. g. 282	I. s. k. 282
2	o. I. 318	I. s. k. 270	I. z. g. 282	I. g. 300	I. g. 262	schwach 257
3	o. I. 337	I. s. k. 275	I. g. 290	I. g. 292	† vor 6 U. M.	† vor 6 U. M.
4	o. I. 340	I. s. k. 297	I. g. 287	I. g. 280	—	—
5	—	I. s. k. 302	I. g. 295	I. g. 270	—	—

Kraft = 30 Einh.

b) Bestimmung des aus dem Kuchen der weissen Blutzellen ausgepressten Saftes.

	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3
	Saft 0,0033	Saft 0,0025	Saft 0,0022	Saft 0,002	Saft 0,0017	Saft 0,0013
	Nr. 167	Nr. 168	Nr. 169	Nr. 121	Nr. 122	Nr. 123
Vor	265	280	270	382	380	320
1	o. I. 262	o. I. 277	o. I. 250	I. z. g 350	I. z. g. 355	o. I. 287
2	o. I. 257	I. z. g. 272	I. k. 250	I. g. 327	I. g. 335	I. g. 265
3	o. I. 265	I. z. g. 275	I. z. g. 240	I. g. 330	I. g. 330	† vor 6 U. M.
4	o. I. 268	I. z. g. 285	I. z. g. 245	I. g. 320	I. g. 335	—
5	—	—	I. z. g. 252	I. g. 310	I. g. 320	—

Kraft = 30 Einh.

c) Bestimmung des aus den weissen Blutzellen dargestellten Glycerinextractes.

	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3
	Extract 0,01	Extract 0,0028	Extract 0,0017
	Nr. 178	Nr. 179	Nr. 180
Vor	372	335	355
1	I. z. g. 332	schwach 385	schwach 225
2	I. g. 317	† vor 6 U. M.	† vor 6 U. M.
3	I. g. 310	—	—
4	I. g. 295	—	—
5	I. g. 285	—	—

Kraft kleiner als 10 Einh.

Tabelle 12. Pferd Nr. 79. a) Bestimmung des Serums.

	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3
	Serum 0,0017	Serum 0,0015	Serum 0,0014	Serum 0,0013
	Nr. 212	Nr. 251	Nr. 213	Nr. 214
Vor	332	337	337	355
1	o. I. 330	o. I. 330	o. I. 327	I. s. k. 340
2	o. I. 335	I. s. k. 327	I. z. g. 325	I. z. g. 327
3	o. I. 338	I. s. k. 347	I. z g. 335	I. g. 330
4	o. I. 340	I. s. k. 350	I. z. g. 342	I. g. 337
5	—	—	I. z. g. 346	I. g. 338
	Kraft = 60 Einh.			

b) Bestimmung des spontan aus dem die weissen Blutzellen enthaltenden Coagulum ausgeschiedenen Serums.

	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3
	Serum 0,0017	Serum 0,0015	Serum 0,0014
	Nr. 238	Nr. 239	Nr. 253
Vor	375	350	357
1	o. I. 367	o. I. 350	I. s. k. 352
2	o. I. 375	I. s. k. 350	I. z. g. 360
3	o. I. 373	I. s. k. 357	I. z. g. 370
4	o. I. 378	I. s. k. 360	I. z. g. 365
5	—	—	I. z. g. 368
	Kraft = 60 Einh.		

c) Bestimmung des aus den weissen Blutzellen ausgepressten Saftes.

	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3
	Saft 0,0017	Saft 0,0015	Saft 0,0014
	Nr. 240	Nr. 241	Nr. 254
Vor	382	410	330
1	o. I. 377	o. I. 410	I. s. k. 317
2	o. I. 385	I. s. k. 412	I. z. g. 322
3	o. I. 385	I. s. k. 422	I. z. g. 320
4	—	I. s. k. 425	I. z. g. 324
5	—	I. s. k. 428	I. z. g. 332
	Kraft = 60 Einh.		

Tabelle 13. Pferd Nr. 40. a) Bestimmung des Serums.

	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3
	Serum 0,001	Serum 0,0009	Serum 0,0008
	Nr. 207	Nr. 230	Nr. 208
Vor	205	300	287
1	o. I. 207	o. I. 292	o. I. 290
2	o. I. 205	o. I. 290	I. s. k. 295
3	o. I. 208	o. I. 298	I. s. k. 305
4	o. I. 210	o. I. 310	I. s. k. 305
5	—	o. I. 310	I. s. k. 308
		Kraft = 110 Einh.	

b) Bestimmung des spontan aus dem die weissen Blutzellen enthaltenden Coagulum ausgeschiedenen Serums.

	Toxin 0,3		Toxin 0,3		Toxin 0,3	
	Serum 0,001		Serum 0,0009		Serum 0,0008	
	Nr. 339		Nr. 340		Nr. 341	
Vor		320		320		320
1	o. I.	328	o. I.	317	o. I.	332
2	o. I.	322	o. I.	312	I. s. k.	330
3	o. I.	325	o. I.	320	I. s. k.	342
4	o. I.	330	o. I.	325	I. s. k.	340
5	—		o. I.	322	I. s. k.	340
			Kraft = 110 Einh.			

c) Bestimmung des aus den weissen Blutzellen ausgepressten Saftes.

	Toxin 0,3		Toxin 0,3		Toxin 0,3	
	Saft 0,0011		Saft 0,001		Saft 0,0008	
	Nr. 227		Nr. 228		Nr. 229	
Vor		317		297		285
1	o. I.	325	o. I.	292	I. k.	270
2	o. I.	335	o. I.	300	I. z. g.	261
3	o. I.	332	o. I.	305	I. g.	258
4	—		o. I.	312	I. g.	270
5	—		o. I.	312	I. g.	275
			Kraft = 110 Einh.			

Tabelle 14. Pferd Nr. 97. a) Bestimmung des Serums.

	Toxin 0,3		Toxin 0,3		Toxin 0,3		Toxin 0,3	
	Serum 0,0017		Serum 0,0015		Serum 0,0014		Serum 0,0013	
	Nr. 215		Nr. 216		Nr. 253		Nr. 254	
Vor		302		307		377		317
1	o. I.	390	o. I.	290	o. I.	380	I. s. k.	303
2	o. I.	392	I. s. k.	290	I. k.	382	I. z. g.	300
3	o. I.	302	I. s. k.	305	I. k.	390	I. z. g.	302
4	o. I.	305	I. s. k.	312	I. k.	386	I. z. g.	312
5	o. I.	310	I. s. k.	315	—		I. z. g.	315
	Kraft = 60 Einh.							

b) Bestimmung des spontan aus dem die weissen Blutzellen enthaltenden Coagulum ausgeschiedenen Serums.

	Toxin 0,3		Toxin 0,3		Toxin 0,3	
	Serum 0,0017		Serum 0,0015		Serum 0,0014	
	Nr. 241		Nr. 242		Nr. 255	
Vor		342		315		305
1	o. I.	340	o. I.	315	I. k.	310
2	o. I.	345	I. k.	315	I. z. g.	310
3	o. I.	350	I. k.	315	I. z. g.	310
4	—		I. k.	318	I. z. g.	309
5	—		I. k.	320	I. z. g.	312
	Kraft = 60 Einh.					

c) Bestimmung des aus den weissen Blutzellen ausgepressten Saftes.

	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3
	Saft 0,002	Saft 0,0018	Saft 0,0017	Saft 0,0017	Saft 0,0015	Saft 0.0014
	Nr. 267	Nr. 268	Nr. 269	Nr. 243	Nr. 244	Nr. 256
Vor	312	305	305	295	300	300
1	o. I. 315	o. I. 315	o. I. 302	o. I. 300	o. I. 307	I. z. g. 297
2	o. I. 313	o. I. 312	I. s. k. 300	I. s. k. 290	I. s. k. 300	I. g. 297
3	o. I. 318	o. I. 330	I. s. k. 307	I. s. k. 295	I. s. k. 300	I. g. 293
4	o. I. 320	o. I. 324	I. s. k. 310	I. s. k. 300	I. s. k. 308	I. g. 295
5	—	—	I. s. k. 312	I. s. k. 305	I. s. k. 312	I. g. 295

Kraft = 55 Einh.

Tabelle 15. Zusammenstellung der in den Tab. 9—14 mitgetheilten Resultate.

Nr. der Tabelle	9	10	11	12	13	14
Nr. des Pferdes	Nr. 5	Nr. 83	Nr. 37	Nr. 79	Nr. 40	Nr. 97
Serum	60	55	30	60	110	60
Das ausgeschiedene Serum	—	55	—	60	110	60
Ausgepresster Saft	60	50	30	60	110	55
Glycerinextract	1	—	weniger als 10 Einh.	—	—	—

Es war nun sehr wünschenswerth, vollkommen serumfreie weisse Blutzellen auf ihren Antitoxingehalt zu prüfen.

Die von Alexander Schmidt[1]) zur Isolirung der Leukocyten angegebene Methode erwies sich als unbrauchbar. Durch das langdauernde Filtriren werden die weissen Blutzellen schlüpfrig, kleben an der Wand des Filters, sind sehr schwer davon abzuheben und von dem anhaftenden Plasma durch Auswaschen zu befreien. Ich habe daher folgendes Verfahren eingeschlagen: Frisch aufgefangenes Blut wird so lange eiskalt gehalten, bis die rothen und darauf die weissen Blutzellen sich gut abgesetzt haben. Jetzt wird die obere Schicht des Plasmas abgegossen, resp. abpipettirt und die die weissen Blutzellen enthaltende Schicht in ein grösseres eiskaltes, physiologische Kochsalzlösung enthaltendes Becherglas gegossen. Die Flüssigkeit wird umgerührt und in der Kälte stehen gelassen, worauf nach einiger Zeit die weissen Blutzellen als schleimige Masse auf den Boden des Becherglases sich absetzen. Die darüber stehende Flüssigkeit wird jetzt abgegossen, die schleimige Masse auf ein Uhrglas gebracht und schräg gestellt, damit das Wasser möglichst abläuft. Der letzte Rest der Feuchtigkeit wird durch Eintauchen von Fliesspapier am Rande entfernt. Einen Theil der so erhaltenen weissen Blutzellen habe ich im Achatmörser fein zerdrückt und direct mit Toxin vermischt

1) Pflüger's Archiv. Bd. XI. S. 318.

den Meerschweinchen injicirt. Einen anderen Theil habe ich mit 10 proc. Glycerinlösung extrahirt und nach Abfiltriren der Zellreste den Extract zu Versuchen verwendet.

Tabelle 16. Pferd Nr. 74. a) Bestimmung des Serums.

	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3
	Serum 0,0025	Serum 0,0022	Serum 0,0020	Serum 0,0018	Serum 0,0017
	Nr. 419	Nr. 420	Nr. 421	Nr. 422	Nr. 423
Vor	402	405	387	367	400
1	o. I. 387	o. I. 415	I. k. 375	I. z. g. 350	I. z. g. 385
2	o. I. 386	I. s. k. 422	I. z. g. 380	I. z. g. 340	I. g. 380
3	o. I. 395	I. s. k. 422	I. z. g. 382	I. z. g. 333	I. g. 384
4	o. I. 405	I. s. k. 425	I. z. g. 380	I. z. g. 328	I. g. 360
5	—	I. s. k. 430	I. z. g. 385	I. z. g. 325	—

Kraft = 40 Einh.

b) Bestimmung der Neutralisationskraft der zerdrückten weissen Blutkörperchen.

	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3
	Emulsion 0,1	Emulsion 0,01	Emulsion 0,005	Emulsion 0,0033	Emulsion 0,0025
	Nr. 460	Nr. 459	Nr. 458	Nr. 457	Nr. 456
Vor	262	237	237	247	247
1	o. I. 265	I. z. g. 225	I. z. g. 227	I. z. g. 237	I. k. 240
2	o. I. 272	I. z. g. 210	† vor 6 U. M.	† nach 6 U. M.	† vor 6 U. M.
3	o. I. 275	† nach 6 U. A.	—	—	—
4	o. I. 272	—		—	—
5	o. I. 278	—	—	—	—

Kraft = 1 Einh.

c) Bestimmung des Glycerinextractes der weissen Blutzellen.

	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3
	Extract 1,0	Extract 0,5	Extract 0,1	Extract 0,05
	Nr. 462	Nr. 463	Nr. 461	Nr. 464
Vor	240	227	247	265
1	o. I. 270	o. I. 260	o. I. 277	o. I. 248
2	o. I. 272	o. I. 267	o. I. 275	I. z. g. 252
3	o. I. 270	o. I. 260	o. I. 274	I. z. g. 260
4	—	o. I. 262	o. I. 276	I. z. g. 272
5	—	o. I. 264	o. I. 276	I. z. g. 272

Kraft = 1 Einh.

Auf Grund des jetzt erhaltenen Resultates glaube ich behaupten zu können, dass sowohl die weissen wie die rothen Blutzellen kein Antitoxin oder höchstens nur Spuren davon enthalten.

Bevor ich zu den Antitoxinbestimmungen in den einzelnen Organen übergehe, schicke ich einige hierauf bezügliche Bemerkungen voraus.

Auf ihre Neutralisationskraft wurden folgende Organe untersucht: Milz, Leber, Nieren, Nebennieren, Lymphdrüsen aus der Achselhöhle, Bronchialdrüsen, Speicheldrüsen, Schilddrüse, Eierstöcke, Inhalt der Graaf'schen Follikel, Herzmuskel, gesunde und infiltrirte Körpermuskeln, Gehirn, Rückenmark und Knochenmark.

Da das Antitoxin leicht in Wasser löslich ist, so lag es auf der Hand, dass es im Safte dieser Organe enthalten sein müsse. Zum Auspressen der Organe, benutzte ich eine hydraulische Glycerinpresse. Die Organe wurden in feine Blättchen zerschnitten, in ein dichtes Leinewandtuch eingewickelt und zwischen zwei Nickelplatten unter den Kolben der Presse gebracht. Durch ganz allmähliches Steigen des Druckes liess sich selbst aus sehr brüchigen Organen, wie z. B. der Milz, leicht der Saft auspressen. In solchen Fällen, wo mit dem Saft durch die Poren des Tuches auch zellige Elemente hindurchgingen, wurde der Saft noch centrifugirt.

Für das Gehirn, wo sich das Leinwandtuch als unbrauchbar erwies, benutzte ich ein dichtes, conisches Saftfilter.

Das Gehirn wurde in den Sack hineingelegt, das offene Ende desselben zwischen zwei eiserne Stäbchen mit einigen Schrauben eingeklemmt und jetzt zwischen die Nickelplatten gebracht. Es gelang mir so, in geringer Menge fast ganz klaren Saft zu erhalten, der gerade für die Ausführung der Bestimmungen ausreichte. Der Antitoxingehalt wurde hier wie bei der Untersuchung des Blutes nach der Mischmethode ermittelt. Als Grenze, d. h. als Neutralisationspunkt, wurde auch hier das Auftreten von Infiltrat nach der Injection des Gemisches bei Meerschweinchen angenommen. Selbstverständlich wurde jeder untersuchte Saft vorher allein Meerschweinchen subcutan eingespritzt und so constatirt, dass der Gewebssaft an und für sich keine Infiltration verursacht. Zu diesen topographischen Bestimmungen des Antitoxins in den einzelnen Organen wurden einige immunisirte Pferde bestimmt, die durch Verblutung getödtet wurden. Die Angaben beziehen sich also auf blutleere Organe. Die Verblutung geschah 10 Tage nach der letzten Toxininjection, wobei jedes Pferd 400 ccm Toxin erhalten hat (0,05 ccm des Toxins tödteten Meerschweinchen von 250 g Gewicht in 48 Stunden). Von den vier zu diesem Versuche verwendeten Pferden erhielt das Pferd im 1. Versuche die Toxininjection in die Vene, in den drei folgenden subcutan. In den folgenden Tabellen sind die Resultate der Versuche 1, 2, 3 und 4 zusammengestellt. Zur leichteren Orientirung habe ich sie noch auf der Tafel Nr. 17 graphisch veranschaulicht.

Versuch 1. Pferd Nr. 43.

a) Bestimmung des Serums.

	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3
	Serum 0,0017	Serum 0,0015	Serum 0,0014	Serum 0,0013
Vor	320	322	302	315
1	o. I. 305	o. I. 315	o. I. 290	o. I. 302
2	o. I. 307	o. I. 325	o. I. 300	I. k. 294
3	o. I. 315	o. I. 328	o. I. 317	I. z. g. 290
4	o. I. 325	o. I. 330	o. I. 312	I. z. g. 292
5	o. I. 330	—	o. I. 312	I. z. g. 300
			Kraft = 70 Einh.	

b) Bestimmung des Milzsaftes.

	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3
	Saft 0,01	Saft 0,005	Saft 0,0033	Saft 0,0033	Saft 0,0025	Saft 0,002
	Nr. 363	Nr. 362	Nr. 361	Nr. 346	Nr. 395	Nr. 394
Vor	272	277	287	290	297	307
1	o. I. 272	I. s. k. 267	o. I. 293	o. I. 285	I. g. 282	I. g. 292
2	o. I. 272	I. s. k. 270	o. I. 205	I. z. g. 290	I. g. 270	I. g. 280
3	o. I. 275	I. z. g. 262	o. I. 300	I. z. g. 290	I. s. g. 267	I. z. g. 275
4	o. I. 278	I. z. g. 265	—	I. z. g. 295	I. s. g. 260	I. z. g. 260
5	o. I. 275	I. z. g. 268	—	—	Nekrose 252	Nekrose 254
	Kraft = 10 Einh.					

c) Bestimmung des Lebersaftes.

	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3
	Saft 0,01	Saft 0,005	Saft 0,0033
	Nr. 354	Nr. 353	Nr. 352
Vor	312	335	345
1	o I. 315	I. z. g. 332	I. z. g. 322
2	o. I. 305	I. z. g. 315	I. g. 310
3	o. I. 325	I. z. g. 325	I. g. 315
4	o. I. 327	I. z. g. 330	I. g. 300
5	—	—	Nekrose 295
	Kraft = 10 Einh.		

d) Bestimmung des Nierensaftes.

	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3
	Saft 0,005	Saft 0,0033	Saft 0,0025	Saft 0,002	Saft 0,0017	Saft 0,0014
	Nr. 362	Nr. 361	Nr. 400	Nr. 399	Nr. 398	Nr. 397
Vor	272	272	295	278	283	283
1	o. I. 265	o. I. 290	o. I. 307	o. I. 280	o. I. 275	I. k. 262
2	o. I. 275	o. I. 300	o. I. 312	I. s. k. 280	I. z. g. 272	I. z. g. 260
3	o. I. 275	o. I. 300	o. I. 310	I. s. k. 282	I. z. g. 275	I. g. 258
4	o. I. 278	o. I. 298	o. I. 312	o. I. 286	I. z. g. 282	I. g. 252
5	—	—	—	o. I. 290	I. z. g. 285	—
			Kraft = 45 Einh.			

e) Bestimmung des Nebennierensaftes.

	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3
	Saft 0,005	Saft 0,0033	Saft 0,0025	Saft 0,002	Saft 0,0017	Saft 0,0014
	Nr. 347	Nr. 346	Nr. 389	Nr. 388	Nr. 387	Nr. 380
Vor	332	350	307	315	365	380
1	o. I. 332	o. I. 365	I. s. k. 305	I. z. g. 300	I. g. 350	I. z. g. 387
2	o. I. 330	o. I. 362	I. z. g. 310	I. z. g. 287	I. g. 332	† nach 6 U. M.
3	o. I. 335	o. I. 364	I. z. g. 315	I. g. 285	I. g. 330	—
4	—	—	I. z. g. 310	I. g. 290	I. g. 312	—
5	—	—	I. z. g. 315	I. g. 288	Nekrose 298	—

Kraft = 30 Einh.

f) Bestimmung des Saftes der Bronchiallymphdrüsen.

	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3
	Saft 0,005	Saft 0,0033	Saft 0,0025	Saft 0,002	Saft 0,0017	Saft 0,0014
	Nr. 365	Nr. 364	Nr. 398	Nr. 399	Nr. 402	Nr. 401
Vor	275	277	280	260	252	305
1	o. I. 277	o. I. 265	I. s. k. 262	I. k. 257	I. z. g. 235	I. z. g. 310
2	o. I. 285	o. I. 277	I. z. g. 277	I. z. g. 255	I. z. g. 227	I. g. 300
3	o. I. 285	o. I. 280	I. z. g. 280	I. z. g. 260	I. z. g. 230	I. g. 296
4	—	o. I. 282	I. z. g. 285	I. z. g. 262	I. z. g. 235	I. g. 280
5	—	—	—	—	I. z. g. 332	I. g. 274

Kraft = 30 Einh.

g) Bestimmung des Saftes der Lymphdrüsen aus der Achselhöhle.

	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3
	Saft 0,010	Saft 0,005	Saft 0,0033
	Nr. 357	Nr. 356	Nr. 355
Vor	280	290	307
1	o. I. 277	o. I. 292	o. I. 315
2	o. I. 287	o. I. 297	I. z. g. 320
3	o. I. 285	o. I. 300	I. z. g. 327
4	o. I. 290	o. I. 302	I. z. g. 322
5	—	—	I. z. g. 325

Kraft = 20 Einh.

h) Saft des Ovariums.

	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3
	Saft 0,005	Saft 0,0033	Saft 0,0025	Saft 0,002	Saft 0,0017	Saft 0,0014
	Nr. 350	Nr. 349	Nr. 393	Nr. 392	Nr. 391	Nr. 390
Vor	330	330	285	290	288	307
1	o. I. 332	o. I. 340	I. s. k. 282	I. s. k. 287	I. k. 280	I. k. 285
2	o. I. 340	o. I. 345	I. z. g. 287	I. z. g. 280	I. z. g. 275	I. g. 277
3	o. I. 342	o. I. 345	I. z. g. 289	I. z. g. 274	I. z. g. 272	I. g. 260
4	o. I. 345	o. I. 345	I. z. g. 302	I. z. g. 282	I. g. 264	Nekrose 254
5	—	343	I. z. g. 302	—	I. g. 260	Nekrose 246

Kraft = 30 Einh.

i) Inhalt des Graaf'schen Follikels.

	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3
	Saft 0,0033	Saft 0,0025	Saft 0,002	Saft 0,0017	Saft 0,0014	Saft 0,0014
	Nr. 371	Nr. 370	Nr. 369	Nr. 368	Nr. 367	Nr. 405
Vor	232	215	252	255	255	262
1	o. I. 230	o. I. 215	o. I. 250	o. I. 270	o. I. 265	o. I. 262
2	o. I. 230	o. I. 217	o. I. 238	o. I. 270	I. s. k. 267	o. I. 268
3	o. I. 235	o. I. 220	o. I. 220	o. I. 278	I. s. k. 270	o. I. 272
4	—	o. I. 224	o. I. 334	o. I. 276	o. I. 270	o. I. 275
5	—	—	—	—	o. I. 272	o. I. 275

Kraft = 70 Einh.

k) Bestimmung des Herzmuskelsaftes.

	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3
	Saft 0,01	Saft 0,005	Saft 0,0033	Saft 0,0025	Saft 0,002	Saft 0,0017
	Nr. 383	Nr. 382	Nr. 345	Nr. 344	Nr. 343	Nr. 342
Vor	287	280	268	270	277	290
1	o. I. 290	o. I. 270	I. k. 252	I. k. 270	I. k. 257	I. k. 277
2	o. I. 297	o. I. 277	I. z. g. 245	I. z. g. 253	I. g. 242	schwach 260
3	o. I. 296	o. I. 282	I. g. 237	schwach 245	† nach 6 U. M.	† 6 U.A.
4	—	o. I. 285	I. s. g. 235	† nach 6 U. M.	—	—
5	—	o. I. 284	Nekrose 235	—	—	—

Kraft = 20 Einh.

l) Bestimmung des Hinterbeinmuskelsaftes.

	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3
	Saft 0,1	Saft 0,01	Saft 0,005	Saft 0,0033	Saft 0,0025	Saft 0,002
	Nr. 380	Nr. 379	Nr. 378	Nr. 336	Nr. 335	Nr. 334
Vor	347	340	385	300	295	300
1	o. I. 335	o. I. 335	I. k. 355	I. z. g. 280	I. k. 280	schwach 307
2	o. I. 345	I. z. g. 315	I. z. g. 325	I. g. 275	† 6 U. A.	† vor 6 U. M.
3	o. I. 345	I. z. g. 298	I. z. g. 327	† vor 6 U. M.	—	—
4	o. I. 350	I. z. g. 307	I. z. g. 327	—	—	—
5	o. I. 350	I. z. g. 309	I. z. g. 325	—	—	—

Kraft = 1 Einh.

m) Bestimmung des Gehirnsaftes.

	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3
	Saft 0,1	Saft 0,01	Saft 0,005	Saft 0,0033
	Nr. 381	Nr. 374	Nr. 375	Nr. 372
Vor	280	387	387	372
1	o. I. 282	o. I. 385	o. I. 380	I. z. g. 345
2	o. I. 297	o. I. 387	I. k. 362	I. g. 312
3	o. I. 295	o. I. 390	I. z. g. 355	I. g. 306
4	o. I. 300	o. I. 390	I. z. g. 364	I. g. 300
5	—	—	I. z. g. 370	Nekrose 296

Kraft = 10 Einh.

n) Bestimmung des Rückenmarksaftes.

	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3
	Saft 0,1	Saft 0,1	Saft 0,01	Saft 0,005	Saft 0,005	Saft 0,0033
	Nr. 412	Nr. 411	Nr. 377	Nr. 407	Nr. 376	Nr. 375
Vor	296	312	318	257	332	337
1	o. I. 300	o. I. 315	o. I. 330	I. g. 265	I. k. 297	I. z. g. 318
2	o. I. 308	o. I. 315	I. z. k. 332	I. g. 250	I. z. g. 288	schwach 300
3	o. I. 310	o. I. 324	I. k. 332	† vor 6 U. M.	schwach 272	† vor 6 U. M.
4	—	o. I. 325	I. k. 336	—	† vor 6 U. M.	—
5	—	o. I. 330	I. k. 338	—	—	—

Kraft = 1 Einh.

Versuch 2. Pferd Nr. 74.

a) Bestimmung des Serums.

	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3
	Serum 0,0025	Serum 0,0022	Serum 0,002	Serum 0,0018	Serum 0,0017
	Nr. 419	Nr. 420	Nr. 421	Nr. 422	Nr. 423
Vor	402	405	387	367	400
1	o. I. 387	o. I. 415	I. k. 375	I. z. g. 350	I. z. g. 385
2	o. I. 386	I. s. k. 422	I. z. g. 330	I. z. g. 340	I. g. 380
3	o. I. 395	I. s. k. 422	I. z. g. 382	I. z. g. 333	I. g. 374
4	o. I. 405	I. s. k. 425	I. z. g. 380	I. z. g. 328	I. g. 360
5	—	o. I. 430	I. z. g. 385	I. z. g. 325	—

Kraft = 40 Einh.

b) Bestimmung des Milzsaftes.

	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3
	Saft 0,1	Saft 0,02	Saft 0,01	Saft 0,005	Saft 0,0033
	Nr. 455	Nr. 454	Nr. 453	Nr. 452	Nr. 451
Vor	262	262	255	262	262
1	o. I. 265	o. I. 260	I. s. k. 250	I. z. g. 257	I. k. 248
2	o. I. 267	o. I. 257	I. z. g. 247	† nach 6 U. M.	† vor 6 U. M.
3	o. I. 270	o. I. 260	I. z. g. 245	—	—
4	o. I. 275	o. I. 265	I. z. g. 248	—	—
5	o. I. 275	o. I. 268	—	—	—

Kraft = 5 Einh.

c) Bestimmung des Lebersaftes.

	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3
	Saft 0,1	Saft 0,02	Saft 0,01	Saft 0,005
	Nr. 435	Nr. 434	Nr. 433	Nr. 432
Vor	277	277	295	305
1	o. I. 280	o. I. 290	o. I. 290	I. z. g. 295
2	o. I. 290	o. I. 290	I. k. 302	I. z. g. 288
3	o. I. 290	o. I. 290	I. k. 302	I. g. 374
4	o. I. 292	o. I. 294	I. k. 306	Nekrose 378
5	o. I. 290	—	I. k. 308	—

Kraft = 5 Einh.

d) Bestimmung des Nierensaftes.

	Toxin 0,3 Saft 0,01 Nr. 440	Toxin 0,3 Saft 0,0067 Nr. 480	Toxin 0,3 Saft 0,005 Nr. 439	Toxin 0,3 Saft 0,0033 Nr. 438	Toxin 0,3 Saft 0,0025 Nr. 437
Vor	267	305	270	270	275
1	o. I. 267	o. I. 307	o. I. 287	I. k. 267	I. z. g. 265
2	o. I. 260	o. I. 312	I. z. g. 287	I. z. g. 257	I. z. g. 255
3	o. I. 265	o. I. 312	I. z. g. 287	I. z. g. 252	I. z. g. 257
4	o. I. 270	o. I. 315	I. z. g. 290	I. z. g. 248	I. z. g. 252
5	—	o. I. 318	I. z. g. 292	I. z. g. 246	I. z. g. 232
		Kraft = 15 Einh.			

e) Bestimmung des Nebennierensaftes.

	Toxin 0,3 Saft 0,01 Nr. 441	Toxin 0,3 Saft 0,005 Nr. 442	Toxin 0,3 Saft 0,0033 Nr. 443	Toxin 0,3 Saft 0,0025 Nr. 444
Vor	300	305	345	365
1	o. I. 307	o. I. 305	I. k. 332	I. z. g. 360
2	o. I. 300	o. I. 307	I. z. g. 310	I. g. 350
3	o. I. 307	o. I. 310	I. z. g. 295	I. g. 355
4	o. I. 310	o. I. 315	I. z. g. 290	I. g. 348
5	—	o. I. 318	I. z. g. 290	—
		Kraft = 10 Einh.		

f) Bestimmung im Safte der Bronchialdrüsen.

	Toxin 0,3 Saft 0,1 Nr. 469	Toxin 0,3 Saft 0,02 Nr. 470	Toxin 0,3 Saft 0,01 Nr. 471	Toxin 0,3 Saft 0,005 Nr. 472	Toxin 0,3 Saft 0.0033 Nr. 473
Vor	278	294	308	324	286
1	o. I. 280	o. I. 294	o. I. 308	I. k. 318	I. k. 274
2	o. I. 282	o. I. 300	o. I. 310	I. z. g. 305	I. z. g. 270
3	o. I. 285	o. I. 302	o. I. 310	I. z. g. 312	I. g. 262
4	o. I. 285	o. I. 300	o. I. 315	I. z. g. 315	I. g. 250
5	—	—	o. I. 315	—	Nekrose 250
			Kraft = 10 Einh.		

g) Bestimmung im Safte der Drüsen aus der Achselhöhle.

	Toxin 0,3 Saft 0,1 Nr. 474	Toxin 0,3 Saft 0,02 Nr. 475	Toxin 0,3 Saft 0,01 Nr. 476	Toxin 0,3 Saft 0,005 Nr. 477	Toxin 0,3 Saft 0,0033 Nr. 478
Vor	264	275	300	312	316
1	o. I. 270	o. I. 277	I. k. 295	I. z. g. 300	I. z. g. 300
2	o. I. 270	o. I. 289	I. z. g. 290	I. z. g. 296	I. z. g. 286
3	o. I. 282	o. I. 280	I. z. g. 292	I. z. g. 298	I. z. g. 272
4	o. I. 274	o. I. 282	I. z. g. 290	I. z. g. 300	† nach 6 U. M.
5	—	o. I. 285	—	—	—
		Kraft = 5 Einh.			

h) Bestimmung des Herzmuskelsaftes.

	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3
	Saft 0,1	Saft 0,02	Saft 0,0125	Saft 0,01	Saft 0,005
	Nr. 431	Nr. 430	Nr. 481	Nr. 429	Nr. 428
Vor	302	305	322	305	355
1	o. I. 307	o. I. 312	o. I. 328	o. I. 305	I. z. g. 345
2	o. I. 315	o. I. 315	o. I. 334	I. z. g. 310	I. g. 345
3	o. I. 320	o. I. 320	o. I. 330	I. z. g. 312	I. g. 350
4	o. I. 318	o. I. 322	o. I. 332	I. z. g. 320	I. g. 348
5	—	—	o. I. 335	—	—
			Kraft = 8 Einh.		

i) Bestimmung des Hinterbeinmuskelsaftes.

	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3
	Saft 0,1	Saft 0,02	Saft 0,01	Saft 0,005
	Nr. 427	Nr. 426	Nr. 425	Nr. 424
Vor	390	325	347	390
1	o. I. 382	I. z. g. 300	I. z. g. 350	I. z. g. 385
2	o. I. 395	I. z. g. 290	I. z. g. 345	I. z. g. 365
3	o. I. 398	I. z. g. 277	† vor 6 U. M.	† vor 6 U. M.
4	o. I. 395	† 6 U. A.	—	—
5	o. I. 395	—	—	—
	Kraft = 1 Einh.			

k) Bestimmung des Rückenmarksaftes.

	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3
	Saft 1,0	Saft 0,5	Saft 0,1	Saft 0,05
	Nr. 498	Nr. 497	Nr. 496	Nr. 495
Vor	258	310	206	282
1	o. I. 260	o. I. 300	I. z. g. 284	I. k. 275
2	o. I. 262	o. I. 304	I. z. g. 275	I. z. g. 262
3	o. I. 260	o. I. 308	I. z. g. 268	† vor 6 U. M.
4	o. I. 268	o. I. 315	I. z. g. 260	—
5	—	o. I. 312	I. z. g. 262	—
		Kraft = 0,5 Einh.		

l) Bestimmung des Gehirnsaftes.

	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3
	Saft 1,0	Saft 0,5	Saft 0,1	Saft 0,05
	Nr. 502	Nr. 501	Nr. 500	Nr. 499
Vor	289	312	300	305
1	o. I. 290	I. k. 306	I. z. g. 292	I. k. 290
2	o. I. 292	I. z. g. 300	I. z. g. 282	I. z. g. 286
3	o. I. 298	I. z. g. 296	schwach 260	† vor 6 U. M.
4	o. I. 300	I. z. g. 300	† nach 6 U. M.	—
5	o. I. 300	—	—	—
	Kraft = 0,1 Einh.			

m) Bestimmung der Neutralisationskraft der rothen Blutzellen.

	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3
	Emulsion = 1,0 Trockensubst. = 0,1709	Emulsion = 0,1 Trockensubst. = 0,01709	Emulsion = 0,01 Trockensubst. = 0,001709	Emulsion = 0,005 Trockensubst. = 0,0008545	Emulsion = 0,0033 Trockensubst. = 0,000563	Emulsion = 0,0025 Trockensubst. = 0,00042725
	Nr. 450	Nr. 449	Nr. 448	Nr. 447	Nr. 446	Nr. 445
Vor	248	255	270	257	257	285
1	o. I. 247	I. z. g. 237	Schwach 255	Schwach 247	Schwach 237	† 6 U. A.
2	o. I. 240	I. z. g. 222	† vor 6 U. M.	† vor 6 U. M.	† vor 6 U. M.	—
3	o. I. 247	† vor 6 U. M.	—	—	—	—
4	o. I. 250	—	—	—	—	—
5	o. I. 252	—	—	—	—	—
	Kraft = 0,1 Einh.					

n) Bestimmung der Neutralisationskraft der weissen Blutzellen.

	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3
	Emulsion = 0,1	Emulsion = 0,01	Emulsion = 0,005	Emulsion = 0,0033	Emulsion = 0,0025
	Nr. 460	Nr. 459	Nr. 458	Nr. 457	Nr. 456
Vor	262	237	237	247	247
1	o. I. 265	I. z. g. 225	I. z. g. 227	I. z. g. 237	I. k. 240
2	o. I. 272	I. z. g. 210	† vor 6 U. M.	† nach 6 U. M.	† vor 6 U. M.
3	o. I. 275	† nach 6. U. A.	—	—	—
4	o. I. 272	—	—	—	—
5	o. I. 278	—	—	—	—
	Kraft = 1 Einh.				

Versuch 3. Pferd Nr. 5.

a) Bestimmung des Serums.

	Toxin 0,3	Toxin 0,3
	Serum 0,0017	Serum 0,0014
	Nr. 622	Nr. 621
Vor	335	340
1	o. I. 325	o. I. 340
2	o. I. 310	I. k. 325
3	o. I. 322	I. k. 342
4	o. I. 328	I. k. 348
5	o. I. 334	I. s. k. 350
	Kraft = 60 Einh.	

b) Bestimmung des Nierensaftes.

	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3
	Saft 0,0033	Saft 0,0028	Saft 0,0025	Saft 0,0022	Saft 0,002
	Nr. 633	Nr. 632	Nr. 631	Nr. 630	Nr. 626
Vor	340	305	315	295	350
1	o. I. 330	o. I. 300	o. I. 302	I. k. 275	I. k. 330
2	o. I. 335	o. I. 297	o. I. 300	I. z. g. 265	I. g. 317
3	o. I. 337	o. I. 302	o. I. 308	I. z. g. 270	I. g. 320
4	o. I. 342	o. I. 310	o. I. 308	I. z. g. 282	I. g. 320
5	—	—	o. I. 312	I. z. g. 288	I. g. 325
			Kraft = 40 Einh.		

c) Bestimmung des Nebennierensaftes.

	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3
	Saft 0,005	Saft 0,004	Saft 0,0033
	Nr. 636	Nr. 635	Nr. 634
Vor	327	332	360
1	o. I. 317	o. I. 337	I. k. 367
2	o. I. 320	I. s. k. 340	I. z. g. 350
3	o. I. 330	I. s. k. 342	I. z. g. 358
4	o. I. 330	I. s. k. 338	I. z. g. 360
5	o. I. 332	I. s. k. 338	I. z. g. 360
	Kraft = 20 Einh.		

d) Bestimmung des Speicheldrüsensaftes.

	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3
	Saft 0,0067	Saft 0,005	Saft 0,004	Saft 0,0033	Saft 0,0025
	Nr. 640	Nr. 639	Nr. 648	Nr. 649	Nr. 647
Vor	298	327	310	294	350
1	o. I. 280	o. I. 310	o. I. 308	I. k. 285	I. z. g. 325
2	o. I. 285	o. I. 315	o. I. 312	I. k. 280	I. z. g. 320
3	o. I. 292	o. I. 320	o. I. 312	I. k. 280	I. z. g. 317
4	o. I. 300	o. I. 325	o. I. 320	I. k. 282	I. z. g. 322
5	—	o. I. 325	o. I. 324	—	—
			Kraft = 25 Einh.		

e) Bestimmung des Schilddrüsensaftes.

	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3
	Saft 0,1	Saft 0,02	Saft 0,0067	Saft 0,005
	Nr. 658	Nr. 659	Nr. 638	Nr. 637
Vor	232	232	307	307
1	o. I. 217	I. z. g. 212	I. z. g. 292	I. z. g. 287
2	o. I. 215	I. z. g. 210	I. g. 272	I. g. 275
3	o. I. 222	I. z. g. 205	I. g. 265	I. s. g. 217
4	o. I. 228	I. z. g. 208	I. g. 260	† vor 6 U. M.
5	o. I. 236	—	I. g. 262	—
			Kraft = 1 Einh.	

f) Bestimmung des Knochenmarksaftes.

	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3
	Saft 1,0	Saft 0,5	Saft 0,1	Saft 0,02
	Nr. 661	Nr. 662	Nr. 663	Nr. 664
Vor	407	412	438	392
1	o. I. 418	o. I. 418	o. I. 422	I. z. g. 375
2	o. I. 370	o. I. 430	o. I. 432	I. g. 357
3	o. I. 390	o. I. 435	o. I. 440	I. g. 345
4	o. I. 402	o. I. 435	o. I. 445	I. g. 348
5	—	o. I. 432	o. I. 448	I. g. 350
			Kraft = 1 Einh.	

Versuch 4. Pferd Nr. 18.

a) Bestimmung des Serums.

	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3
	Serum 0,0018	Serum 0,0017	Serum 0,0015	Serum 0,0014	Serum 0,0013
	Nr. 702	Nr. 704	Nr. 691	Nr. 692	Nr. 693
Vor	202	202	202	200	200
1	o. I. 197	o. I. 202	o. I. 210	o. I. 205	o. I. 195
3	o. I. 205	o. I. 210	I. s. k. 212	I. k. 207	I. z. g. 198
3	o. I. 213	o. I. 218	I. s. k. 218	I. k. 212	I. z. g. 200
4	o. I. 218	o. I. 225	I. s. k. 212	I. k. 208	I. z. g. 203
5	o. I. 222	228	I. s. k. 225	I. k. 230	I. z. g. 212
		Kraft 60 Einh.			

b) Bestimmungen des Saftes der gesunden Muskeln.

	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0.3	Toxin 0,3	Toxin 0,3
	Saft 0,5	Saft 0,1	Saft 0,02	Saft 0,01	Saft 0,0067
	Nr. 645	Nr. 646	Nr. 650	Nr. 651	Nr. 652
Vor	472	492	285	285	257
1	o. I. 475	o. I. 497	I. z. g. 275	I. z. g. 268	I. z. g. 240
2	o. I. 475	o. I. 513	I. z. g. 260	I. g. 255	schwach 225
3	o. I. 480	o. I. 508	I. z. g. 258	I. g. 228	† nach 6 U. M.
4	o. I. 480	o. I. 515	I. z. g. 264	I. s. g. 230	—
5	—	—	I. z. g. 270	† nach 6. U. M.	—
		Kraft = 1 Einh.			

c) Bestimmung des Saftes der nach der Toxineinspritzung infiltrirten Muskeln.

	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3
	Saft 0,0033	Saft 0,0025	Saft 0,002	Saft 0,0017	Saft 0,0014
	Nr. 656	Nr. 675	Nr. 676	Nr. 677	Nr. 678
Vor	255	455	480	437	407
1	o. I. 242	o. I. 465	o. I. 467	o. I. 452	I. z. g. 400
2	o. I. 240	o. I. 465	o. I. 470	o. I. 445	I. z. g. 380
3	o. I. 248	o. I. 470	o. I. 475	o. I. 455	I. g. 375
4	o. I. 256	o. I. 472	o. I. 478	—	I. g. 370
5	o. I. 258	—	o. I. 488	—	—
				Kraft = 60 Einh.	

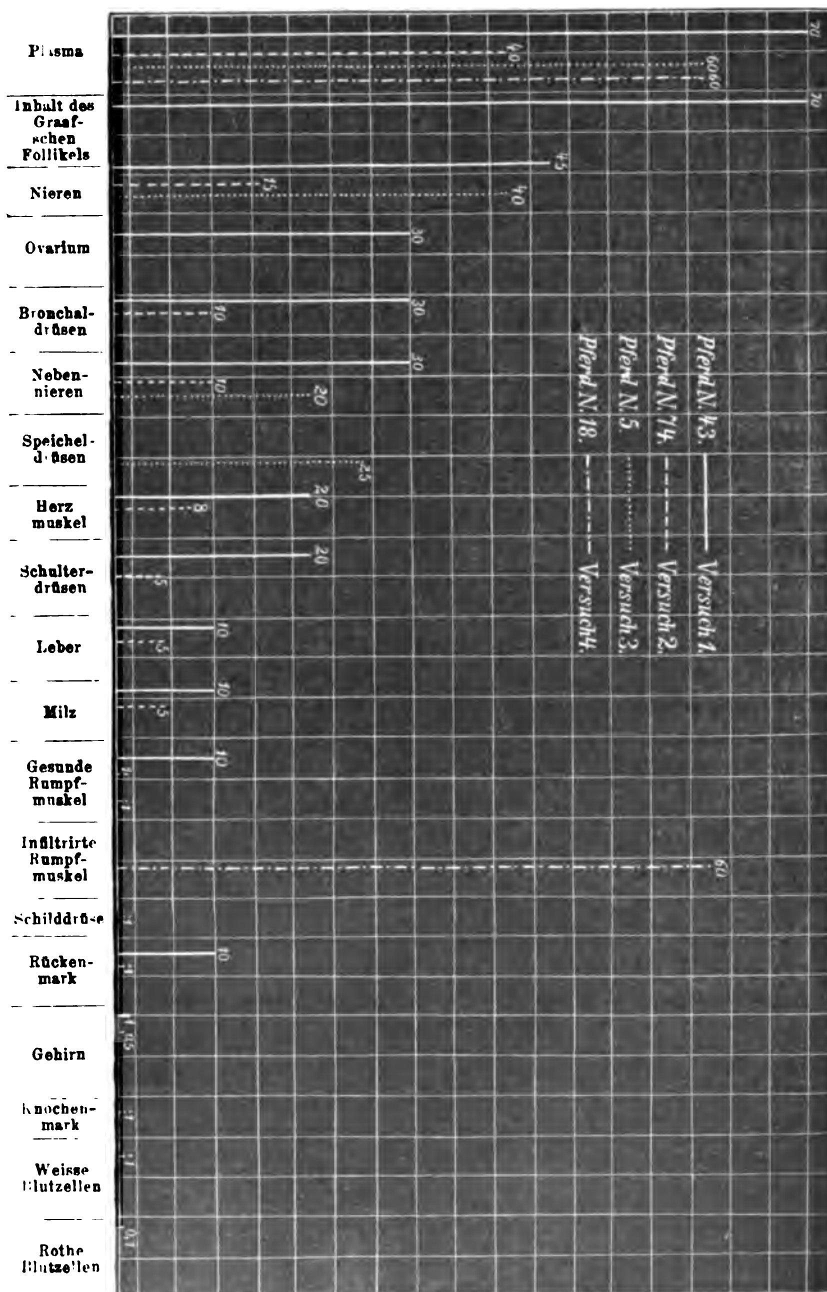

Plasma
Inhalt des Graaf-schen Follikels
Nieren
Ovarium
Bronchal-drüsen
Neben-nieren
Speichel-drüsen
Herz muskel
Schulter-drüsen
Leber
Milz
Gesunde Rumpf-muskel
Infiltrirte Rumpf-muskel
Schilddrüse
Rücken-mark
Gehirn
Knochen-mark
Weisse Blutzellen
Rothe Blutzellen
Pferd N. 43. —— Versuch 1.
Pferd N. 74. - - - - Versuch 2.
Pferd N. 5. .... Versuch 3.
Pferd N. 18. -·-·-·- Versuch 4.

Tabelle 17.

Den höchsten Gehalt an Antitoxin finden wir also im Serum und einen ebenso hohen in den serösen Flüssigkeiten, wie dem Inhalt des Graaf'schen Follikels und dem serösen Muskelinfiltrate an der Injectionsstelle. Interessant ist die Thatsache, dass die Flüssigkeit, welche im Graaf'schen Follikel das Ei umspült den gleichen hohen Gehalt an Antitoxin wie das Serum hat. Möglicher Weise steht damit im Zusammenhange die Vererbung der Immunität. Doch bedarf es noch weiterer Versuche hierüber, die ich anzustellen gedenke und später mittheilen werde. Von den Organen stehen obenan die Nieren, hierauf in abnehmendem Gehalt das Ovarium, die Nebennieren, Speicheldrüsen und Lymphdrüsen, dann die Leber, die Milz, die Schilddrüse, die Muskeln, das Rückenmark, Gehirn und Knochenmark. Den geringsten Gehalt an Antitoxin finden wir in den morphotischen Elementen des Blutes — den weissen und rothen Blutzellen. Herzmuskel enthält mehr Antitoxin, als die Körpermusculatur.

Wenn wir nun auf Grund dieser Zahlen nach dem Orte der Antitoxinbildung fragen, so muss zugegeben werden, dass wir hierauf noch keine präcise Antwort zu geben im Stande sind. Immerhin ergeben meine Bestimmungen eine schärfere Begrenzung der Fragestellung, als wie dies bis dahin möglich war. Wir können uns erstens denken, dass das Antitoxin in allen Organen in verschiedenem Grade, und zwar wie es in der graphischen Tabelle dargestellt ist, gebildet wird und hierauf in das Serum übergeht, weshalb das letztere, als der gemeinschaftliche Sammelort, auch den höchsten Antitoxingehalt hat.

Oder zweitens, das Serum ist der Ort der Antitoxinbildung, und die Organe enthalten es nur deshalb, weil sie eben alle mit dem Blutserum durchtränkt sind. Zwei in diesen Versuchen beobachtete Thatsachen lassen jedoch noch eine dritte Deutung zu, welche, um es vorauszusagen, die grösste Wahrscheinlichkeit für sich hat, und wir auch dadurch dle Antwort auf die Frage, woraus das Antitoxin entsteht, erhalten.

Unter den Organen haben die Nieren den höchsten Antitoxingehalt. Es kann dies einen doppelten Grund haben, entweder sind die Nieren an der Antitoxinbildung am energischsten beteiligt, oder umgekehrt das Antitoxin wird, als ein anormaler, im Serum angehäufter Bestandtheil, deshalb in der Niere concentrirt, um mit dem Harne ausgeschieden zu werden. Im ersteren Falle sollte das von der Niere abfliessende venöse Blut mehr Antitoxin als das zufliessende arterielle enthalten. Mehrere vergleichende Bestimmungen im venösen und arteriellen Serum des gleichen Pferdes haben mir keinen Unterschied im Antitoxingehalte gezeigt. Mag es übrigens sein, dass die Be-

stimmungsmethode die kleinen Unterschiede im Antitoxingehalte der beiden Blutarten nicht anzuzeigen vermag. Ist die zweite Annahme die richtige, so muss der Harn immunisirter Thiere Antitoxin enthalten. In der Tabelle Nr. 18 sind die Resultate diesbezüglicher Versuche zusammengestellt. Auch habe ich den Schweiss auf seinen Antitoxingehalt untersucht, und sind die Resultate in gleicher Tabelle mitgetheilt.

Tabelle 18.

a) Bestimmung der Neutralisationskraft des Harnes.

	Pferd Nr. 40 am 4. Mai				Pferd Nr. 40 am 8. Mai		
	Toxin 0,3	Toxin 0,3			Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3
	Harn 2 ccm	Harn 4 ccm	Harn 4 ccm		Harn 2 ccm	Harn 1 ccm	Harn 0,5 ccm
	Nr. 486	Nr. 487	Nr. 488		Nr. 521	Nr. 520	Nr. 519
Vor	362	375	400	Vor	285	287	287
1	o. I. 365	o. I. 375	o. I. 400	1	o. I. 290	I. z. g. 300	schwach 275
2	o. I. 370	o. I. 380	o. I. 402	2	o. I. 280	I. g. 280	† n. 3 U. M.
3	o. I. 383	o. I. 387	o. I. 410	3	o. I. 280	† nach 6 U. M.	—
4	o. I. 382	o. I. 390	—	4	o. I. 287	—	—
5	o. I. 385	o. I. 390	—	5	o. I. 287	—	—

b) Bestimmung der Neutralisationskraft des Harnes.

	Pferd Nr. 5				Pferd Nr. 85		
	Toxin 0,3	Toxin 0,3			Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3
	Harn 2 ccm	Harn 4 ccm	Harn 4 ccm		Harn 1 ccm	Harn 2 ccm	Harn 4 ccm
	Nr. 489	Nr. 490	Nr. 491		Nr. 528	Nr. 529	Nr. 530
Vor	285	277	390	Vor	262	250	240
1	I. z. g. 268	I. s. k. 265	o. I. 400	1	I. z. g. 245	o. I. 245	o. I. 230
2	I. z. g. 248	I. z. g. 260	o. I. 400	2	I. z. g. 227	o. I. 230	o. I. 235
3	I. z. g. 250	I. z. g. 262	o. I. 402	3	I. z. g. 215	o. I. 242	o. I. 245
4	† vor 6 U. M.	I. z. g. 270	—	4	I. z. g. 218	o. I. 257	o. I. 250
5	—	I. z. g. 272	—	5	I. z. g. 217	o. I. 256	—

Tabelle 19. Bestimmung der Neutralisationskraft des Schweisses und Harnes.

a) Pferd Nr. 70.

	Harn				Schweiss		
	Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3		Toxin 0,3	Toxin 0,3	Toxin 0,3
	Harn 1 ccm	Harn 2 ccm	Harn 4 ccm		Schweiss 1 ccm	Schweiss 2 ccm	Schweiss 4 ccm
	Nr. 534	Nr. 535	Nr. 536		Nr. 546	Nr. 543	Nr. 544
Vor	290	255	217	Vor	265	275	270
1	I. k. 280	I. z. g. 245	I. z. g. 203	1	o. I. 260	o. I. 270	o. I. 262
2	I. z. g. 275	I. z. g. 232	I. z. g. 192	2	o. I. 262	o. I. 267	o. I. 265
3	I. g. 242	I. z. g. 225	I. z. g. 187	3	o. I. 262	o. I. 285	o. I. 288
4	Nekrose 240	† vor 6 U. M.	I. z. g. 185	4	o. I. 267	o. I. 282	o. I. 286
5	" 225	—	I. z. g. 194	5	o. I. 268	o. I. 284	—

b) Pferd Nr. 78.

	Harn			Schweiss	
	Toxin 0,3	Toxin 0,3		Toxin 0,3	Toxin 0,3
	Harn 2 ccm	Harn 4 ccm		Schweiss 2 ccm	Schweiss 4 ccm
	Nr. 539	Nr. 540		Nr. 541	Nr. 542
Vor	395	380	Vor	350	300
1	o. I. 385	o. I. 407	1	o. I. 332	o. I. 310
2	o. I. 375	o. I. 417	2	o. I. 340	o. I. 322
3	o. I. 385	o. I. 415	3	o. I. 350	o. I. 330
4	o. I. 388	o. I. 420	4	o. I. 352	o. I. 335
5	o. I. 394	—	5	o. I. 332	—

Aus der Tabelle 18 geht also hervor, dass der Harn immunisirter Pferde Antitoxin enthält, da 2—4 ccm desselben, 0,3 ccm des Normaltoxins neutralisiren. Noch grösser ist der Antitoxingehalt im Schweisse. Mit dem Harn und Schweiss wird also das Antitoxin allmählich aus dem Organismus ausgeschieden, und so erklärt sich das baldige Verschwinden der Immunität, wenn die Toxininjectionen sistirt werden. Die einfachste Erklärung dafür ist eben die, dass das injicirte Toxin im Organismus zu Antitoxin umgewandelt und durch die Nieren und den Schweiss ausgeschieden wird. Ist kein Material zur Antitoxinbildung mehr vorhanden, so verschwindet damit auch allmählich die Immunität. Die Immunisirung der Thiere, durch wiederholte Injectionen des Toxins in langsam steigenden Dosen, hat nur den Effect, dass im Organismus chemische Processe angeregt und gesteigert werden, welche ihn immer mehr befähigen, steigende Dosen des Toxins in Antitoxin umzuwandeln. Interessant in dieser Hinsicht, sind die Versuche von Koudrevetzky[1]) an nicht immunisirten Thieren. Er fand, dass bei Thieren, die 2 Stunden nach der Injection einer tödtlichen Dosis des Diphtherietoxins getödtet wurden, das Gift in den Nieren und anderen Organen vorhanden war. Thiere aber, die 20—30 Stunden nach der Injection getödtet wurden, enthielten in den Nieren und anderen Organen schon Antitoxin. Dafür, dass die Antitoxine aus den resp. Toxinen im Organismus gebildet werden, spricht auch ihre spez. Wirkung. Diphtherieantitoxin hebt nur die Wirkung des Diphtherietoxins auf. Das gleiche gilt bekanntlich für Tetanoxin und andere lösliche Bacteriengifte. Sehr zu Gunsten der Bildung des Antitoxins aus dem Toxin spricht auch der interessante Befund, dass in dem Infiltrate an der Stelle, wo das Toxin injicirt wurde, ich den höchsten, den gleichen wie im Serum, Gehalt an Antitoxin fand.

1) Archives de Médecine expérimentale 1893. p. 261.

Ich komme daher auf Grund meiner Untersuchungen zu dem Ergebniss, dass das injicirte Diphtherietoxin in den Geweben des Thierkörpers zu Antitoxin umgewandelt wird, dann in das Serum übertritt, um allmählich durch die Nieren und mit dem Schweisse ausgeschieden zu werden. Die Vorstellung, dass die Antitoxine aus den Toxinen entstehen, hat jetzt auch nichts Befremdendes, nachdem es Smirnow[1]), d'Arsonval und Charrin[2]) und Bonome und Viola[3]) gelungen ist, mittelst Elektricität Toxine in Antitoxine zu verwandeln. Das von den letzteren Autoren aus dem Streptokokkentoxin erhaltene Antitoxin hat nicht allein heilende Wirkung, sondern neutralisirt in vitro das Toxin, gleich wie das im Organismus gebildete Diphtherieantitoxin das Diphtherietoxin neutralisirt.

Der chemische Vorgang bei der Bildung der Antitoxine im Organismus, aus den entsprechenden Toxinen beruht wahrscheinlich auf einer Oxydation des letzteren. Wir wissen, dass mit wenigen Ausnahmen verschiedene chemische Verbindungen der aliphatischen wie der aromatischen Reihe im Organismus mehr oder weniger oxydirt werden und entweder als solche oder mit Glykokoll, Schwefelsäure, Glykuronsäure u. s. w. gepaart in den Harn übergehen. Man könnte einwenden, dass solche fremde Stoffe schon in den nächsten 48 Stunden aus dem Körper durch die Nieren meist völlig ausgeschieden seien, während das Serum immunisirter Thiere noch Wochen bis Monate lang das Antitoxin enthält. Dieser Einwand ist jedoch nicht stichhaltig. Dem Thierkörper, der das Antitoxin bildet, um das ihm fremde Gift zu neutralisiren, stehen jedenfalls Mittel zu Gebote, das von ihm gebildete Heilmittel auch längere Zeit zurückzuhalten. Schon Charles Chauvet[4]) berichtet, dass bei Nierenerkrankungen fremde Stoffe viel langsamer, als vom gesunden Organismus ausgeschieden werden; doch viel beweisender hierfür sind die Versuche von Nencki und Simanowsky[5]) über das Verhalten von Bromnatrium im Thierkörper. Sie zeigten, dass gleichwie aus Chlornatrium, Chlorwasserstoffsäure, so aus Bromnatrium in den Magendrüsen Bromwasserstoffsäure gebildet wird. Ferner fanden sie, dass bei unzureichender Ernährung mit Kochsalz dasselbe im Thierkörper durch Bromnatrium ersetzt wird. In solchen Fällen wird das dem Organismus fremde Brom noch Monate lang nach der letzten Eingabe von Bromnatrium im Körper zurückgehalten. Das Zurückbleiben des Antitoxins im Körper dürfte auf einem analogen Vorgange beruhen.

---

1) Berliner klin. Wochenschr. 1895. Nr. 30—31 und 1896. Nr. 27.
2) Comptes rendus de la Société de Biologie 1896. Nr. 3, 4, 5.
3) Centralbl. f. Bacteriologie. I. Abtheilung. Bd. XIX. S. 849.
4) Du danger des médicaments actifs dans les de lésions renales. Thèse de Paris 1892.
5) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXIV. S. 313.

XV.

Aus dem Institute für experimentelle Medicin in Petersburg.

Zur Frage über den Ort der Harnstoffbildung bei den Säugethieren.

Von

M. Nencki und J. P. Pawlow.

Dass in der Leber der Säugethiere aus kohlensaurem, resp. carbaminsaurem Ammoniak Harnstoff gebildet wird, und dass das Ammoniak dazu der Leber hauptsächlich mit dem Pfortaderblute zugeführt wird, das sind erwiesene Thatsachen, welche früher oder später allgemein anerkannt werden müssen. Obgleich nun unsere Untersuchungen ergaben, dass nach Anlegung der Venenfistel und Ausschaltung der Leber die anderen Organe für die Dauer diese Function der Leber, d. h. die Bildung von Harnstoff aus carbaminsaurem Ammoniak zu compensiren nicht vermögen, und folglich die Mitwirkung der Leber hierbei für den Organismus eine Lebensfrage ist, so kommen wir doch am Schlusse unserer letzten Mittheilung hierüber zu dem Resultate, dass es voreilig wäre, die Harnstoffbildung ausschliesslich in die Leber zu verlegen.

Um uns Aufklärung darüber, ob in anderen Organen ausser der Leber, und woraus der Harnstoff entsteht, zu verschaffen, haben wir im vergangenen Jahre in Fortsetzung unserer Untersuchungen bei gesunden und reichlich mit Fleisch gefütterten Hunden die Venenfistel angelegt, hierauf die Leber möglichst vollständig exstirpirt und im Blute und Harne vor und nach der Operation den Gesammtstickstoff, Harnstoff und Ammoniak bestimmt. Wenn der Harnstoff ausschliesslich in der Leber gebildet wird, so müsste nach der Ausschaltung dieses Organes und Ueberleitung des Pfortaderblutes direct in den grossen Kreislauf zu einer Zeit, wo die Verdauung im vollen Gange ist, im Blute und im Harne nach der Operation das Ammoniak bedeutend erhöht, und der Harnstoff vermindert sein. Zwei in dieser Weise operirte Hunde ergaben uns folgendes Resultat:

I. Versuch. Hund, 38,4 Kilo schwer, erhält vor der Operation eine Woche lang täglich 1,2 Kilo Fleisch und nach Belieben Hafersuppe. Der an den zwei letzten Tagen gelassene Harn enthält 3,8, resp. 4,3 Proc. Harnstoff. Am Tage vor der Operation erhält der Hund erst Abends 10 h. das Fleisch (1,2 Kilo). Am 24. Mai Morgens 6 h. erhält er Hafersuppe. Um 10 h. werden zunächst zur Untersuchung aus einer kleinen Arterie am Schenkel 100 ccm Blut entnommen, hierauf Venenfisteloperation. Nach Vernähung der Venen wird aus der Blase durch Punction der ganze Harn entleert. Seine Menge ist = 470 ccm, spec. Gew. 1,025, Reaction schwach sauer. Jetzt wird die Leber in einzelnen Lappen abgetragen und die am Hilus und an den Gefässen haftenden Leberreste mit den Fingern zerdrückt. Um $11^1/_2$ h. war die Operation beendet. Das Thier blieb nach der Operation im comatösen Zustand, Puls 160, Athem 16—18 in der Minute, von tiefen Zügen unterbrochen; reagirt nur ganz schwach auf Reize. Da der Hund nach 3 Stunden an den Extremitäten und der Schnauze kühl geworden, so wird er in Tücher eingehüllt. Um 4 h. ist das Thier am Sterben, weshalb aus der Carotis noch 150 ccm Blut zur Analyse herausgelassen werden, wobei das Thier verendet. Trotz sorgfältiger Unterbindung der Leberstümpfe ist er an innerer Verblutung zu Grunde gegangen. Im Abdomen waren 800 ccm Blut, Magen und Darm mit Speisebrei gefüllt. In der Blase 56 ccm Harn, spec. Gewicht 1,025; schwach sauer, enthält etwas Eiweiss und im Sediment spärliche rothe Blutkörperchen. Das Thier lebte nach der ersten Blasenentleerung $4^1/_2$ Stunden. Die Bestimmungen der oben genannten Bestandtheile im Blute und im Harne ergaben uns folgende Zahlen:

	Blut vor der Operation	Blut nach der Operation
In 100 g Blut Ammoniak in mg	2,6 u. 2,2 im Mittel 2,4	3,0
In 100 g Blut Harnstoff nach Abzug von präformirtem Ammoniak in mg . . .	42,1	40,7
	Harn vor der Operation	**Harn nach der Operation**
In 100 ccm Harn Harnstoff in g	4,57	3,69
In 100 ccm Harn Ammoniak in mg . . .	67,7	132,5
In 100 ccm Harn Gesammtstickstoff in g	2,41	2,31

Setzen wir den Gesammtstickstoff des Harnes = 100, so wurde derselbe ausgeschieden:

	Vor der Operat.	Nach der Operat.
In Form von Harnstoff	88,46 Proc.	74,53 Proc.
In Form von Ammoniak	2,31 =	4,47 =
In Form der übrigen Harnbestandtheile	9,23 =	21,0 =

II. Versuch. Hund, 25,1 Kilo schwer, erhält ebenfalls vor der Operation 8 Tage lang täglich 800 g Fleisch und Hafersuppe nach Belieben. Am Tage der Operation Morgens 7 h. erhält er noch 1 Pfund Fleisch. Um 9 h. Morgens werden ihm 200 ccm Blut zur Analyse entnommen, und hierauf wird die Venenfistel angelegt. Nach Anlegung derselben wird die Blase, welche nur 17 ccm Harn enthält, vollständig entleert und hierauf die Leber exstirpirt. Das Gewicht derselben war gleich 551 g.

Der nach dem Tode an den Gefässen hängende Leberrest wog 19 g. Unmittelbar nach der Operation läuft der Hund herum und bleibt 1½ Stunden anscheinend normal, hierauf verfällt er in Anfangs clonische, später tetanische Krämpfe, worin er 3¼ Stunde nach der Blasenentleerung auch starb. Kurz vor dem Tode entnahmen wir aus der Carotis für die Analyse 200 ccm Blut. Im Abdomen waren 150 ccm flüssigen Blutes, Magen und Darm mit Speise gefüllt, in der Blase nur 11,5 ccm Harn von schwach saurer Reaction. Bei der geringen Menge konnten keine qualitativen Versuche damit angestellt werden und wurden davon 5 ccm für Ammoniakbestimmung, 2,5 ccm für Harnstoff und 2,5 ccm für Gesammtstickstoff verwendet. Die Analysen ergaben uns hier folgende Zahlen:

	Blut vor der Operation	Blut nach der Operation
In 100 g Blut Ammoniak in mg	2,4	3,3
In 100 g Blut Harnstoff in mg nach Abzug des präformirten NH_3	89,6	115,1
	Harn vor der Operation	Harn nach der Operation
In 100 ccm Harn Harnstoff in g	4,28	0,860
In 100 ccm Harn Ammoniak in mg	152,3	244
In 100 ccm Harn Gesammtstickstoff in g	2,45	0,94

Von dem Gesammtstickstoff wurden daher in Procenten im Harn ausgeschieden:

	Vor der Operation	Nach der Operation
In Form von Harnstoff	81,5 Proc.	42,6 Proc.
In Form von Ammoniak	5,1 „	21,4 „
In Form der übrigen Harnbestandtheile	13,4 „	36 „

Bezüglich der Methodik wollen wir bemerken, dass, da nach den bisherigen Erfahrungen Hunde die totale Leberexstirpation nur wenige Stunden überleben, wir durch den Vergleich des unmittelbar vor der Leberexstirpation und nach dem Tode analysirten Harnes bessere Einsicht in die Aenderung des Stoffwechsels erwarten durften, als durch den Vergleich des normal in 24 Stunden gelassenen Harnes mit dem nach dem Tode erhaltenen. Der Harnstoff im Blute und im Harne wurde nach vollständiger Ausfällung mit Phosphorwolframsäure und Salzsäure nach Schöndorff[1]), das Ammoniak nach der kürzlich von Nencki und Zaleski beschriebenen Methode[2]), durch Destillation im Vacuum und der Gesammtstickstoff nach Kjeldahl bestimmt.

Ueberblicken wir nun die Zahlen der beiden Versuche, so finden wir zunächst die Bestätigung der früheren Ergebnisse, wie sie von anderen Autoren, namentlich Meister[3]) und uns erhalten wurden,

1) Pflüger's Archiv. Bd. LIV. S. 423.

2) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXVI, S. 385.

3) Kiewer Universitätsnachrichten für das Jahr 1894 (russisch) und Maly's J. B. für 1896. S. 315.

eine Zunahme des Ammoniaks im Blute und im Harne, Zunahme der anderen stickstoffhaltigen Harnbestandtheile und Verminderung des Harnstoffes im Harne. Alles dies tritt besonders im zweiten Versuche deutlich hervor, wo der Hund nach der Operation, obgleich nur kurze Zeit, sich relativ wohl befand und dann in Krämpfe verfiel. Im 2. Versuche sehen wir auch, dass nicht allein die Harnsecretion, sondern auch der Gehalt an Gesammstickstoff bedeutend vermindert ist.

Im auffälligen Gegensatze dazu steht der Harnstoffgehalt des Blutes. Im 1. Versuche enthält das Blut nahezu die gleiche Menge Harnstoff vor wie nach der Operation, und im 2. Versuche enthält das Blut nach der Leberexstirpation sogar mehr Harnstoff. Der Ammoniakgehalt im Blute nach der Operation ist in beiden Fällen erhöht, doch ist die Zunahme nicht so bedeutend, um darin die Ursache der Intoxication, resp. des Todes zu suchen. Der rasch eintretende Tod muss andere Ursachen haben. Um zu sehen, ob etwa in den Harn toxische Substanzen übergehen, haben wir den von den Analysen übrigen Rest des Harnes nach der Operation vom ersten Versuche auf seine toxische Wirkung geprüft. Ein Kaninchen, 1925 g schwer, erhält 10 $^1/_2$ Uhr Morgens 10 ccm dieses Harnes subcutan injicirt. Die Temperatur des Thieres vor der Injection betrug 39,6 °. 4 Stunden danach war dieselbe = 39,5°, Abends 7 Uhr 40,1°. Das Thier war den ganzen Tag traurig und frass vorgesetzte Nahrung nicht. Am nächsten Tage war die Temperatur 39,1°, das Kaninchen hat sich ganz erholt und blieb gesund. Der injicirte Harn enthielt nur wenig, in der Hitze coagulirendes Eiweiss. Beim Stehen gab er einen starken Bodensatz von Uraten und abgekühlt und mit Salpetersäure versetzt, erstarrte er zu einem Krystallbrei von Harnstoffnitrat.

In der Hoffnung, die Hunde länger am Leben zu erhalten, und so die Folgen der Leberausschaltung besser übersehen zu können, haben wir noch einen dritten Versuch angestellt, wobei einem Hunde nach Anlegung der Venenfistel die Leber nicht exstirpirt, sondern die Leberarterie unterbunden wurde.

Ein grosser Hund, 36 Kilo schwer, erhält 6 Tage vor dem Versuch täglich 1,2 Kilo Fleisch, keine Hafersuppe. Die Operation wurde Abends 9 $^1/_4$ h. ausgeführt, nachdem vorher aus der Art. cruralis 250 ccm Blut zur Analyse entnommen wurden. Nach Anlegung der Venenfistel und Unterbindung der Leberarterie wurde aus der Blase aller Harn entleert. Seine Menge war = 140 ccm, spec. Gew. 1,036, Reaction schwach alkalisch. Nach der Operation erholte sich das Thier bald, und erst gegen 5 h. Morgens zeigten sich die ersten clonischen Krämpfe, die allmählich in tetanische übergingen. Nach 6 h. Morgens verfiel das Thier in Sopor

und blieb reactionslos bis zum Tode, der gegen 8½ h. erfolgte. Kurz vor dem Tode in der Agonie wurden aus der Carotis 500 ccm Blut zur Analyse entnommen. Bei Eröffnung der Leibeshöhle zeigte die Leber die ersten Stadien der Gangraena humida. Im Magen ein wenig flüssiger Inhalt von saurer Reaction, der ganze Dünndarm mit Speisebrei gefüllt, Nieren stark hyperämisch, in der Blase 115 ccm Harn von spec. Gew. 1,042. Reaction sauer. Qualitativ geprüft, enthält der Harn Gallenfarbstoff, viel Harnsäure und Eiweiss. Eine quantitative Eiweissbestimmung ergab darin 0,39 Proc. in der Hitze gerinnendes Eiweiss. Die Analysen des Blutes und des Harnes ergaben folgende Zahlen:

	Vor der Operation	Nach der Operation
In 100 g Blut Ammoniak in mg .	2,4	2,4
In 100 g Blut Harnstoff in mg . . (Nach Abzug des präformirten NH_3)	82,6	81,8
In 100 ccm Harn Harnstoff in g .	6,94 u. 7,10 im Mittel 7,02 Proc.	4,13 u. 4,14 im Mittel 4,135 Proc.
In 100 ccm Harn Gesammtstickstoff in g	4,02 Proc.	4,03 Proc.

Die Leber dieses Hundes enthielt 9,9 mg, die Lunge 11,9 mg NH_3 in 100 Theilen des frischen Gewebes.

Die Ammoniakbestimmungen im Harne in diesem Versuche vor und nach der Operation sind leider verunglückt. Aus den Bestimmungen ergiebt sich, dass vor der Operation 81,5 Proc. des Gesammtstickstoffes, nach der Operation dagegen nur 47,8 Proc. als Harnstoff ausgeschieden wurden. Da der Harn vor und nach der Operation fast die gleiche Stickstoffmenge enthielt, so finden wir auch in diesem Versuche, dass nach Ausschaltung der Leber die Bildung des Harnstoffes ganz erheblich herabgesetzt wird. Auffallend ist es, dass hier vor und nach der Operation das Blut die gleiche Menge Ammoniak enthielt. In Uebereinstimmung mit den beiden vorigen Versuchen ist der Harnstoffgehalt des Blutes vor und nach der Operation beinahe derselbe. Wenn daher nach Ausschaltung der Leber der Harnstoffgehalt des Blutes keine Aenderung erleidet, und Hunde — die, wie in unserem letzten Versuche, den Ausschluss der Leber länger als 10 Stunden überleben — dabei noch immer Harnstoff ausscheiden — der Harn enthielt noch 4,13 Proc. Harnstoff —, so können wir die Leber der Säugethiere nicht als den ausschliesslichen Ort der Harnstoffbildung betrachten. Zu ganz gleichem Schlusse gelangt auch M. Kaufmann[1]) anlässlich seiner „Neuen Untersuchungen

1) Nouvelles recherches sur le lieu de formation de l'urée dans l'organisme animal. Rôle prépondérant du foie dans cette formation. Archive de physiol. XXVI. p. 531—546 und Jahresbericht f. Thierchemie. 1895. S. 172.

über den Ort der Harnstoffbildung im Thierkörper". Das Blut hungernder Hunde enthielt in seinen Versuchen im Mittel 32 mg pro 100 g, die Leber im Mittel 109 g, das Gehirn 86 g, der Muskel 64[1]), die Milz 62 mg. Alle diese Organe enthielten daher mehr Harnstoff als das Blut, und Kaufmann nimmt an, dass alle diese Organe sich an der Harnstoffbildung betheiligen. Ob der Harnstoff in diesen Organen nur aus carbaminsaurem Ammoniak oder durch Hydrolyse aus complexeren Verbindungen entsteht, bleibt noch zu untersuchen. Wahrscheinlicher ist uns die erste Annahme, da wir nach Fleischfütterung bei Hunden in allen Organen bedeutend höheren Gehalt an Ammoniak als im Blute fanden, und beim Hunger der Ammoniakgehalt darin bis auf ein Minimum sinkt. Zweifellos ist nach Ausschaltung der Leber die Harnsecretion bedeutend herabgesetzt. Der Harnstoff im Harne ist aber nicht deshalb vermindert, weil er von den Nieren nicht ausgeschieden wird, sondern weil nach Ausschaltung der Leber viel weniger davon im Körper gebildet wird. In allen drei Versuchen ist der Harnstoffgehalt des Blutes vor und nach der Operation ziemlich der gleiche. Bei einer Retention nach der Operation hätte er bedeutend grösser sein müssen. Da der Harnstoffgehalt des Blutes vor und nach der Operation ziemlich der gleiche ist, so spricht dies dafür, dass ausser der Leber auch andere Organe an der Harnstoffbildung betheiligt sind, und der Uebergang des Harnstoffes aus den Organen in das Blut vom Gehalte der Organe abhängig ist und nach bestimmten Verhältnissen regulirt wird.

Mit dem Ergebniss des physiologischen Experimentes, wonach also der Harnstoff nicht ausschliesslich in der Leber gebildet wird, stehen auch die klinischen, bei der Lebercirrhose, der acuten Leberatrophie und Phosphorvergiftung gesammelten Erfahrungen im besseren Einklang, und werden Fälle, wo bei schweren Erkrankungen der Leber der Harnstoffgehalt im Harne nur wenig oder gar nicht herabgesetzt ist, verständlich. Wenn dagegen von Seiten der Kliniker behauptet wird, „dass nirgends ein sicherer Beweis für die Harnstoff bildende Function der Leber erbracht ist, und dass die Frage nach dem Orte der Harnstoffbildung im Säugethierorganismus als eine offene bezeichnet werden muss"[2]), so ist das entschieden nicht richtig. Wir

---

1) Nach einer vorläufigen Mittheilung von Schöndorff enthalten die Muskeln Harnstoff in Mengen, die nicht durch den Blutgehalt der Muskeln erklärt werden können. Pflüger's Archiv. 1895.

2) Vergl. Münzer, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXIII. S. 197 und Richter, Berliner klin. Wochenschr. Bd. XXXIII. S. 454. 1896.

wiederholen hier, was wir schon in unserer letzten Publication[1]) gesagt haben, dass auf Grund 1. der Durchblutungsversuche von v. Schröder und Salomon 2. der Thatsache, dass das mit dem Pfortarderblute zugeführte Ammoniak in der Leber zurückgehalten wird, und 3. der sehr erheblichen Verminderung des Harnstoffes im Harne nach möglichst vollständiger Exstirpation der Leber, wir die harnstoffbildende Function der Leber als erwiesen erachten.

Gerade die von Münzer und Richter untersuchten Fälle von acuter Leberatrophie beweisen das Gegentheil von dem, was die genannten Autoren behaupten. In den zwei von Münzer[2]) mitgetheilten Fällen, wo bei der mikroskopischen Untersuchung von normalem Leberparenchym nichts mehr zu sehen war, enthielt der Harn im Falle Nr. 11 in Procenten des Gesammtstickstoffes 52,4 Proc. N als Harnstoff, 36,7 Proc. N als Ammoniak und 10,9 Proc. in Form der übrigen Stickstoffsubstanzen. Im Falle Nr. 13 waren im Harne 52,9 Proc. N als Harnstoff, 17,3 Proc. N als Ammoniak und 29,8 Proc. N der übrigen Harnsubstanzen, also Zahlen ähnlich denen, wie wir sie z. B. im Versuche Nr. 2 nach möglichst vollständiger Exstirpation der Leber erhalten haben. Im Falle Nr. 12, wo die mikroskopische Untersuchung noch ziemlich viele gut erhaltene Leberläppchen ergab, erhielt Münzer für den Harnstoffstickstoff nahezu normale Zahlen: nämlich 91,8 Proc. Stickstoff als Harnstoff, 6,9 Proc. N als Ammoniak und nur 1,3 Proc. N der übrigen Harnsubstanzen. In dem ersten Falle von P. P. Richter, wo mikroskopisch fast vollständige Destruction der Leberzellen gefunden wurde, und sie nur an wenigen Stellen noch gut erhalten waren, enthielt der Harn an den zwei letzten Tagen vor dem Tode 61 Proc. des N als Harnstoff, 10 Proc. N als Ammoniak und 5,9 Proc. als Alloxurkörper, resp. 72 Proc. N als Harnstoff, 16 Proc. N als Ammoniak und 6,6 Proc. als Alloxurkörper, also auch hier eine erhebliche Vermehrung des Ammoniaks und Verminderung des Harnstoffes. Der zweite Fall von Richter ist für die vorliegende Frage werthlos, weil gerade an den zwei letzten Tagen des Lebens der Urin nicht aufgefangen wurde.

Aus diesen Zahlen ersehen wir, dass, je vollständiger der Schwund des Leberparenchyms, um so bedeutender die Zunahme von Ammoniak und Abnahme von Harnstoff im Harne ist. Ist, wenn auch nur ein geringer Theil der Leberzellen erhalten, so sind die Veränderungen in der Zusammensetzung des Harnes so gering, dass die erhaltenen Differenzen innerhalb der analytischen Fehlergrenzen lie-

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXVII. S. 49.

2) l. c. S. 193.

gen; denn erstens wird der zurückbleibende, functionsfähige Rest der Leberzellen mit erhöhter Energie arbeiten, und zweitens wird mit beginnender Anhäufung des Ammoniaks im Blute aller Wahrscheinlichkeit nach auch in den übrigen Organen mehr Harnstoff gebildet. Allerdings nur bis zu einem gewissen Grade, denn wie wir an den Venenfistelhunden zeigten, vermögen die anderen harnstoffbildenden Organe für die Dauer die hierauf bezügliche Leistung der Leber nicht zu compensiren.

In unserer ersten, gemeinschaftlich mit Hahn und Massen[1]) ausgeführten Arbeit haben wir gezeigt, dass nach Anlegung der Venenfistel erst dann merkliche Veränderungen in den Stickstoffbestandtheilen des Harnes eintreten, wenn die Hunde die schweren Formen der Carbaminsäurevergiftung zeigen. In einer vor Kurzem publicirten Arbeit hat Dr. R. Magnanimi[2]) unsere Versuche wiederholt. Er analysirte den Harn mehrere Tage vor Anlegung der Venenfistel und dann 2—3 Tage nach der Operation. Schon deshalb war vorauszusehen, dass seine Bestimmungen für die Frage der Harnstoffbildung in der Leber wenig verwerthbares Material liefern werden. Ueberdies wurde bei den Hunden Magnanimi's die Venenfistel nach dem von Prof. Queirolo modificirten Verfahren gelegt, was für den vorliegenden Zweck nicht eine Verbesserung, sondern eine Verschlechterung der von einem von uns (P.) genau ausgearbeiteten Methode ist. Queirolo[3]) vernäht die Pfortader mit der Vena cava, nicht dicht am Leberhilus, sondern tiefer, unter der Einmündung der Vena pancreatico-duodenalis, welches letztere Gefäss er unterbindet. Wir haben in unseren Versuchen gesehen, dass in solchen Fällen die Intoxicationserscheinungen ausbleiben können, weil das Blut der V. pancreatico-duodenalis, dieses im Pfortadersystem sehr wichtigen Astes, doch in die Leber gelangt, indem sich aus den kleinen Gefässen, welche in dem Ligamentum hepatogastroduodenale liegen, ein Collateralkreislauf bildet. Weil Queirolo nicht genau nach unserem Verfahren operirte, erklären wir uns die Stauung im Venensysteme und die Albuminurie bei den Hunden Magnanimi's. Der Harn unserer Venenfistelhunde war bis zum Lebensende eiweissfrei, und es ist nicht das bei der Narkose verwendete Morphium die Ursache der Albuminurie. Endlich ist die Arbeit Magnanimi's mit Rechnungsfehlern behaftet, und die von ihm aus seinen Zahlen gezogenen Schlüsse entsprechen nicht dem richtigen Sachverhalte.

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXII. S. 161.

2) Le modificazioni del ricambio azotato dopo l'innesto della vena porta colla vena cava inferiore. Il Policlinico. Vol. III. p. 11. 1896.

3) Untersuchungen zur Naturlehre des Menschen u. der Thiere. Bd. XV. 1895.

So berechnet Magnanimi in dem 3. Versuche den ausgeschiedenen Stickstoff in Procenten des Gesammtstickstoffs wie folgt:		Aus den mitgetheilten Zahlen berechnen wir:
	Vor der Operation	im Mittel
Als Harnstoff	68,24 Proc.	74,11 Proc.
Als Ammoniak	6,00 =	6,04 =
Als N der übrigen Harnsubstanzen	25,67 =	19,85 =
	Nach der Operation	im Mittel
Als Harnstoff	66 Proc.	64,12 Proc.
Als Ammoniak	12 =	11,94 =
Als N der übrigen Harnsubstanzen	22 =	23,94 =
Und in dem vierten und letzten Versuche:		
	Vor der Operation	im Mittel
Als Harnstoff	79,40 Proc.	74,44 Proc.
Als Ammoniak	4,30 =	4,40 =
Als N der übrigen Harnsubstanzen	16,30 =	21,16 =
	Nach der Operation	im Mittel
Als Harnstoff	78,40 Proc.	78,40 Proc.
Als Ammoniak	11,17 =	10,63 =
Als N der übrigen Harnsubstanzen	10,43 =	10,97 =

Magnanimi folgert aus seinen Versuchen, dass der Harnstoff nach der Operation um etwas vermindert werde. Dies geht aber aus seinen Zahlen nicht hervor. Im ersten Versuche beträgt die Verminderung allerdings 2,46 Proc. (73,94 Proc. gegen 76,40 Proc. und nicht wie M. rechnet 73,23 Proc. gegen 77,10 Proc.). Versuch No. 2 kommt nicht in Betracht, da die Zahlen vor der Operation fehlen. Im Versuch No. 3 beträgt die Abnahme 10 Proc. (64,12 Proc. gegen 74,11 Proc.). Dagegen im Versuch No. 4 werden als Harnstoffstickstoff nach der Operation 4 Proc. mehr ausgeschieden. Dem entsprechend verschieben sich auch die Zahlen für die übrigen Stickstoffsubstanzen des Harnes. Das Einzige, was die Bestimmungen Magnanimi's ergeben, ist, dass die nach Queirolo operirten Hunde ausser Eiweiss noch Ammoniak in abnorm grossen Mengen ausscheiden.

In unseren oben angeführten Versuchen war nach Ausschaltung der Leber der Ammoniakgehalt des Blutes nur um ein Weniges erhöht, und jedenfalls ist hier nicht das carbaminsaure Ammoniak die Todesursache gewesen. Wir müssen Lieblein[1]) beistimmen, dass das Krankheitsbild nach der acuten Leberausschaltung verschieden ist von dem nach Anlegung der Fistel beobachteten. Im ersten Fall überwiegt das Coma, und die Krämpfe treten ganz gegen das Ende des Lebens ein. Für die Venenfistelhunde sind die Ataxie, Amaurose, und die Excitationserscheinungen charakteristisch. Lieblein ist aber

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXIII. S. 332.

im Irrthum, wenn er die Intoxicationssymptome der Venenfistelhunde weniger als den Ausdruck immer neuer, acut auftretender toxischer Insulte, als vielmehr bereits Folge einer krankhaften Veränderung wichtiger, namentlich nervöser Apparate betrachtet. Lieblein berücksichtigt nicht die Thatsache, dass diese Intoxicationssymptome bei Venenfistelhunden durch Fütterung mit Fleisch oder Zufuhr von Ammoniaksalzen in Dosen, die für gleich grosse Hunde ganz unschädlich sind, willkürlich hervorgerufen werden können. Dass starke physische oder psychische Erregungen den Eintritt der Vergiftungssymptome fördern, haben wir selbst gesehen[1]). Nachdem wir aber zeigten, dass das Blut der Venenfistelhunde im Intoxicationsstadium mehr als dreimal so viel Ammoniak, als das Blut gesunder Thiere enthält, glauben wir, dass die Anhäufung des carbaminsauren Ammoniaks im Blute und den Organen die Ursache der Intoxicationserscheinungen der Venenfistelhunde ist.

Der Hund, in dessen Blute wir die Anhäufung von carbaminsaurem Ammoniak constatirten, zeigte die Vergiftungssymptome, nachdem wir ihm citronensaures Ammoniak in den Magen injicirten. Wir wollten jedoch sehen, wie gross der Ammoniakgehalt des Blutes sein wird, wenn der Hund sozusagen spontan, einzig nach reichlichem Fleischgenuss erkrankt. Auf unseren Wunsch und mit unserer Unterstützung wurde dieser Versuch von Herrn O. Lundberg mit folgendem Ergebniss ausgeführt:

Ein Hund, 33,7 Kilo schwer, erhält 2 Tage vor der Operation täglich 600 ccm Milch und 800 g Brot. Am 2. Tage wird ihm aus einer kleinen Schenkelarterie etwas Blut entnommen und darin der Ammoniakgehalt bestimmt. In 84 ccm des Blutes gefunden, 1,89 mg NH_3 = 2,2 mg in 100 ccm. Am 3. Tage, den 8. Februar Morgens erhält, er nur die Milch. Um 12 h. wird der Hund in der Chloroformnarkose operirt, nachdem ihm kurz vorher 14 ccm einer 1 proc. Morphiumlösung in eine Vene injicirt wurden. Die Venenfistel wird möglichst gross gemacht. Die Blutung beim Durchführen der Scheere ist nicht bedeutend und wird sofort gestillt. Die Operation in der früher beschriebenen Weise wurde glatt ausgeführt. Am nächsten Tage ist das Thier in gutem Zustande; es wird bis zur vollständigen Heilung nur mit Milch und Brot ernährt. Dabei ging das Gewicht des Thieres allmählich herunter und betrug nach 2 Wochen nur 24 Kilo. Es wird nun mit Fleischfütterung begonnen. Am 27. Februar erhielt das Thier zum ersten Male wiederum 100 g Fleisch; am 28. und 29. zu dem übrigen Futter noch 200 g Fleisch. Am 29. treten die ersten Vergiftungssymptome ein, die sich darin äussern, dass der Gang des Thieres atactisch wird. In der Nacht vom 29. Februar auf den 1. März werden die Vergiftungssymptome bedeutend stärker, es tritt Erbrechen

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXII. S. 169.

ein, schwankender Gang, Zuckungen in den Extremitäten, stierer Blick, Schmerzgefühl stark herabgesetzt, aber nicht geschwunden. Um $1^1/_2$ h. am 1. März werden dem Thiere 130 ccm Blut entnommen. Während der Blutentnahme verfällt das Thier in allgemeine Zuckungen, die aber bald vergehen. Zwei Bestimmungen dieser Blutprobe ergaben folgende Zahlen:

In 55 ccm Blut gefunden 3,01 mg NH_3 = 5,4 Proc.
In 69,0 = = = 4,06 = = = 5,8 =

Vom 1. bis zum 5. März erhält der Hund nur Milch und Brot. Am 5. März erhält er wiederum 400 g Fleisch. Am 6. war schon eine kleine Veränderung im Wohlbefinden des Hundes zu bemerken, er wurde nicht so munter wie Tags vorher. Allmählich steigerte sich dieser Zustand und am 9. traten deutliche Vergiftungssymptome wie vorher ein. In einer am 9. März entnommenen Blutprobe wurde der Ammoniakgehalt = 3,6 mg in 100 ccm Blut gefunden.

Vom 10. März ab bekommt der Hund Zwieback (Weissbrot) und Milch, soviel er davon zu sich nehmen will. Während der ganzen Zeit hatte der Harn des Hundes normale Beschaffenheit, er enthielt weder Eiweiss, noch Gallenfarbstoff. Der am 17. März in ein untergehaltenes Gefäss gelassene Harn ergab für den Ammoniak- und Stickstoffgehalt folgende Zahlen: Gefunden in 100 ccm Harn 32,4 mg NH_3 = 26,7 mg Ammoniakstickstoff. Der Gesammtstickstoff nach Kjeldahl bestimmt, wurde für 100 ccm Harn = 0,8057 g gefunden. Der Ammoniakstickstoff beträgt hier 4 Proc. des Gesammtstickstoffes.

Am 19. März erhält der Hund Morgens $^1/_2$11 h. 100 g Fleischpulver, was etwa einem Pfund Fleisch entspricht. Ausserdem bekam er 80 g frisches Fleisch und 800 ccm Milch. Um 5 h. Nachmittags ist das Thier somnolent, geht, wenn aufgehoben, stark schwankend umher und reagirt auf Nadelstiche nur wenig. Um 6 h. wird ihm Blut entnommen und in 100 ccm davon 2,8 mg NH_3 gefunden. In der Nacht hat der Hund 100 ccm Harn gelassen, dessen Analyse folgende Zahlen ergab: In 100 ccm gefunden 80,6 mg NH_3 = 66,3 mg Ammoniakstickstoff. Der Gesammtstickstoff, nach Kjeldahl bestimmt, war = 1,77 g NH_3 = 1,458 Proc. N. Der Ammoniakstickstoff beträgt hier 4,5 Proc. des Gesammtstickstoffes. Der Hund erholte sich von diesem Anfall und wurde bis zum 26. März in Ruhe gelassen. An diesem Tage erhält er 1200 g Fleisch, wovon er in der Nacht die grössere Hälfte erbricht. Am folgenden Tage erhält er wiederum Morgens nach 10 h. 800 g Fleisch, wovon er Nachmittags 3 h. 300 g erbricht. Bald darauf stellen sich Vergiftungssymptome ein, starker Speichelfluss, Ataxie, hauptsächlich der hinteren Extremitäten, dann Blindheit. Ab und zu treten Zuckungen in der Gesichtsmusculatur auf, das Thier macht mit dem Vorderpfoten abwehrende Bewegungen und stösst mit der Schnauze gegen die Erde. In der Nacht verstärken sich die Symptome derart, dass der Tod zu befürchten war, weshalb ihm Morgens 3 h. 130 ccm Blut entnommen wurden. Der Hund verblieb im comatösen Zustande bis zum Tode, der um $^1/_2$8 h. Morgens eintrat, nachdem wenige Minuten vorher ihm noch 90 ccm Blut entnommen waren. Die sofort ausgeführte Section zeigte, dass die Venenfistel gut ausgeführt, und die Oeffnung von genügender Weite, so dass keine Stauung im Portalkreis-

laufe zu bemerken war. Die Leber war klein, gelb, und die mikroskopische Untersuchung zeigte, dass die Leber atrophisch und fettig degenerirt war. Die Nieren zeigten Schwellung der Harnkanälchen und Trübung der Epithelien. In der Blase waren 520 ccm gelben, klaren Harnes vom spec. Gewicht 1,026. Der Harn reagirte alkalisch, war eiweissfrei und trübte sich stark beim Stehen in der Kälte, unter Abscheidung von Uraten. Aus einer abgekühlten Probe krystallisirte nach Zusatz von Salpetersäure Harnstoffnitrat aus. Die Bestimmung der einzelnen Stickstoffbestandtheile darin ergab in Procenten folgende Zahlen: Gesammstickstoff = 2,253 g, Ammoniak = 0,2078 g = 0,1711 g Ammoniakstickstoff. Derselbe beträgt hier 7,6 Proc. des Gesammtstickstoffes. Das in der Nacht entnommene Blut, am nächsten Morgen verarbeitet, ergab in 45 ccm 4,24 mg NH_3 = 9,4 mg in 100 g Blut. Dieser enorme Gehalt an Ammoniak veranlasste uns, am nächsten Tage die Bestimmung zu wiederholen. In 36 ccm desselben Blutes wurde gefunden 2,89 mg = 8,0 Proc. In Mittel aus beiden Bestimmungen enthielt also das Blut 8,7 Proc. NH_3. Das in der Agonie aufgefangene Blut enthielt in 44 ccm 2,146 mg NH_3 = 4,87 mg in 100 ccm. Die NH_3-Bestimmungen in den Organen lieferten folgende Zahlen:

Name des Organes	Zur Bestimmung verwendete Menge in g	Gefunden NH_3 in mg	In 100 g Subst. NH_3 in mg
Darmschleimhaut . .	65	16,7	25,7
Magenschleimhaut . .	60	31,1	52
Leber	57	9,18	16
Gehirn	50	15,7	31
Muskeln	100	24	24
Niere	48	13,5	28
Lunge	60	12	20

Achtundvierzig Tage nach Anlegung der Venenfistel blieb der Hund am Leben, und wie aus dem Mitgetheilten ersichtlich, traten mit jeder erneuten Zufuhr stickstoffhaltiger Nahrung die Vergiftungssymptome mehr oder weniger stark auf. Je mehr der Hund Fleisch erhielt, um so höher war auch der Ammoniakgehalt im Harne und im Blute. Besonders reich daran war das Blut in der Nacht vor dem Tode, wo der Hund im arteriellen Blute so viel Ammoniak hatte, wie wir es in früheren Versuchen nur in der V. mesenterica und pancreatica nach reichlicher Fleischfütterung gefunden haben. Auch die Organe, besonders das Gehirn und die Lunge, zeichnen sich durch relativ hohen Ammoniakgehalt aus. Dieser letzte Befund erklärt vielleicht eine bei Menschen in Fällen von vorgeschrittener Lebercirrhose beobachtete Erscheinung, auf die zuerst Münzer[1]) aufmerksam machte. Münzer hebt hervor, dass dabei der im Harne ausgeschiedene Stickstoff sehr hinter der Menge des in der Nahrung aufgenommenen zurückbleibt. In einem von Münzer herangezogenen

1) Archiv f. exper. Path. u. Pharm. Bd. XXXIII. S. 182.

und von Fawitzky untersuchten Falle von atrophischer Lebercirrhose im letzten Stadium fand letzterer in der dritten, 7 Tage umfassenden Reihe, dass im Mittel von dem 16,1 g zugeführten Nahrungsstickstoff nur 9,83 g in den Harn und 2,52 g in die Fäces übergingen. Ueber den Verbleib der übrigen 4 g, d. h. des vierten Theiles des Nahrungsstickstoffes, giebt die Analyse keine Auskunft. Der hohe Ammoniakgehalt des Blutes und der Lunge unserer Venenfistelhunde deutet darauf hin, dass ein Theil des Stickstoffes als Ammoniak gasförmig mit der Expirationsluft entweicht. Wir werden unsere Untersuchung in dieser Richtung hin fortsetzen und über das erhaltene Resultat berichten.

Zum Schlusse erfüllen wir die angenehme Pflicht, Herrn J. Zaleski, Assistenten an der chemischen Abtheilung des Instituts, für seine Hülfe bei dieser Untersuchung unseren besten Dank auszusprechen.

XVI.

Aus dem Institut für experimentelle Pathologie der deutschen Universität in Prag.

Ueber Tonusänderungen und die anderen graphisch an den vier Abtheilungen des Säugethierherzens bei elektrischer Reizung desselben zu ermittelnden Erscheinungen.

Von

M. U. Dr. Richard Fischel.

(Mit 11 Curven im Text.)

1. *Einleitung.*

Nachdem Ludwig[1])*) im Jahre 1850 das als Wirkung starker Inductionsströme bei warmblütigen Thieren auftretende Delirium cordis beschrieben hatte, studierten nach ihm eine ganze Reihe von Forschern den Einfluss der Elektricität auf das Warmblütlerherz, die Thätigkeit einer einzelnen Kammer oder gleichzeitig von Kammer und Vorkammer durch Hebelwirkung registrirend, wobei einzelne zugleich auch den Blutdruck manometrisch verzeichneten.

Auf einen ausführlichen Literaturbericht glaube ich verzichten zu können, da in Tigerstedt's[2]) „Lehrbuch der Physiologie des Kreislaufes" in klarer und ausführlicher Weise die bisher auf diesem Gebiete gewonnenen Resultate zusammengestellt und kritisch besprochen sind.

Ich unternahm es, um vergleichend das Verhalten der vier Herzabtheilungen bei elektrischer Reizung eines Abschnittes des Herzens beobachten zu können, mittels der von Knoll[3]) angegebenen Methode, welche eine gleichzeitige Verzeichnung der Thätigkeit der vier Herzabschnitte gestattet, zugleich aber als einen nicht hochgenug anzuschlagenden Vortheil die Besichtigung der Herzaction also die ständige Controle durch das Auge ermöglicht, die Einwirkung des elektrischen Stromes auf das Kaninchenherz experimentell zu untersuchen.

*) Die kleinen Zahlen beziehen sich auf das am Schlusse der Arbeit befindliche Literaturverzeichniss.

Betreffs der genaueren Darstellung der Methode muss auf das Original verwiesen werden. Dem Wesen nach besteht sie in Befestigung feiner Häkchen in die Herzkammern, feiner Pincetten in die Vorkammern, welche mittels über Rollen gleitender Fäden die Herzbewegungen durch leichte Schreibhebel auf dem berussten Papier eines Hering'schen Kymographions registriren. Die einzelnen Eingriffe wurden während des Aussetzens der künstlichen Ventilation vorgenommen, um die störende Interferenz der durch die Ventilation bedingten Curvenerhebungen zu vermeiden.

Um die durch das Ein- und Ausschalten der künstlichen Ventilation bedingten Zerrungen an der Trachea und die dadurch hervorgerufene Störung des Versuches zu vermeiden, wurde durch einen einfachen Apparat, der aus zwei durch ein Charnier verbundenen metallenen Röhren und einer „Vorlage" als Hemmung besteht, welche schon bei leichtem Fingerdruck ein Auseinanderweichen, beziehungsweise Anpassen in zur Röhrenaxe senkrechter Richtung gestattet, diesem Uebelstande abgeholfen. Es wird sich der Gebrauch dieses kleinen Instrumentes überall dort, wo es auf rasche und das Versuchsthier nicht irritirende Unterbrechung der künstlichen Respiration ankommt, z. B. auch bei Vorlesungsversuchen empfehlen.

Während Knoll bei Erforschung der Technik der Methode eine möglichst weite Eröffnung des Mittelfellraumes für erspriesslich erachtete und speciell für seine Versuche (Aorten- und Pulmonalarterienabklemmung) bedurfte, erwiess sich mir eine beschränktere Spaltung des Thorax als vortheilhaft, um bei der durch das Experiment bedingten Suspension des Herzens ein Herausrutschen der Spitze zu umgehen, wodurch gewisse uns interessirende Tonusverhältnisse des Herzens nur mangelhaft zur Darstellung gelangen würden. Im Falle zu grosser Eröffnung vermag jedoch ein an die Spitze des Sternalspaltes genähter Schwamm das Herz in richtiger Lage zu erhalten.

Wie Knoll hervorhob, wird bei Anwendung dieser Methode „von allen vier Schreibhebeln die in sagittaler Richtung sich vollziehende Zusammenziehung und Erschlaffung der betreffenden Herzabschnitte verzeichnet", wobei die aufsteigende Linie der Systole, die absteigende der Diastole des einzelnen Herzabschnittes entspricht. Die einzelnen Curvenreihen bringen Grösse, Frequenz, Rhythmus der Contractionen und Tonus der Herzmusculatur sehr gut zum Ausdruck. Nach Unterbrechung der künstlichen Athmung wurde zuerst, wenn der Versuch es nicht anders erheischte, die normale Herzbewegung, dann die durch den jeweiligen Versuch bedingte Veränderung verzeichnet und dann die Rückkehr normaler Herzcontractionen abge-

wartet, worauf ein längerer Zeitraum ausgiebiger Ventilation folgte, so dass der Einwurf, es hätte die Dyspnoe als eine unbeabsichtigte nicht gewürdigte Complication eine Trübung der Versuchsresultate bedingt, wegfällt.

Die Versuche wurden ausnahmlos an Kaninchen, 27 an der Zahl, vorgenommen, da sich diese einerseits wegen der oberflächlichen Lage des Herzens und der an der vorderen Brustwand weit auseinander reichenden Mittelfellsäcke, andererseits wegen ihrer relativ bedeutenden Resistenz dem elektrischen Strome gegenüber sehr gut eignen.

2. *Einwirkung des faradischen Stromes auf die Herzbewegung.*

Die Application der inducirten Wechselströme geschah mit Hilfe zweier metallener Häkchenelektroden, welche in die einzelnen Herzabschnitte eingehakt und mit einem Du Bois-Reymond'schen Schlittenapparate von 5000 Windungen der secundären Spirale mit einem Leclanchéelemente im primären Kreise verbunden waren.

Die erste Wirkung, zu deren Hervorrufung es einer feinen Reizabstufung bedarf, ist rhythmische Beschleunigung in allen vier Herzabschnitten (Fig. 1 *), 2 zweiter Curvenabschnitt), was im Gegen-

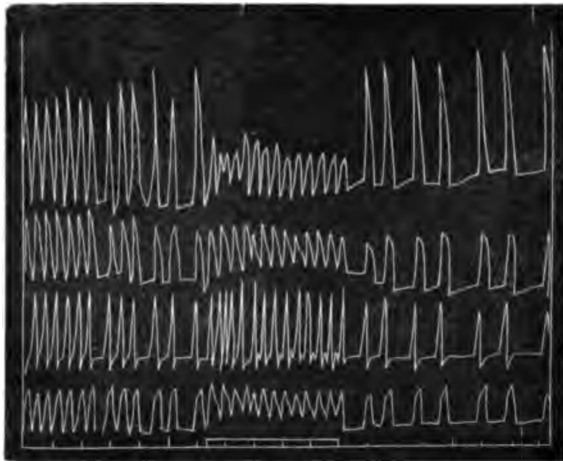


Fig. 1. Rz. l. Ve. während dyspnoischer Vagusreizung. R.-A. 11,5.

satze steht zu der von Neumann [4]) bestätigten Angabe S. Mayer's [5]), welcher sagt, dass die rhythmischen Contractionen sofort mit dem Beginn der Reizung aussetzen. Ueberschreitet man das Reizminimum,

*) Die Erläuterung der Figuren erfolgt im Anhange am Schlusse der Arbeit.

so kommt es allerdings zu „Anomalien des Rhythmus (Fig. 2 erster Curvenabschnitt), zu Arhythmien und Lähmung".

Eine sorgfältige Analyse der Curven lehrt aber, dass auch dabei die Schlagfolge des Herzens in der Regel eine beschleunigte ist. Wohl bin ich auf einzelne Fälle gestossen, wo im weiteren Versuchsverlauf Arhythmie ohne Beschleunigung, ja selbst anscheinend bei Verminderung der Schlagfolge an den Ventrikeln auftrat, während die Vorhöfe in Bigeminis doppelt so rasch schlugen. An den Vorhöfen

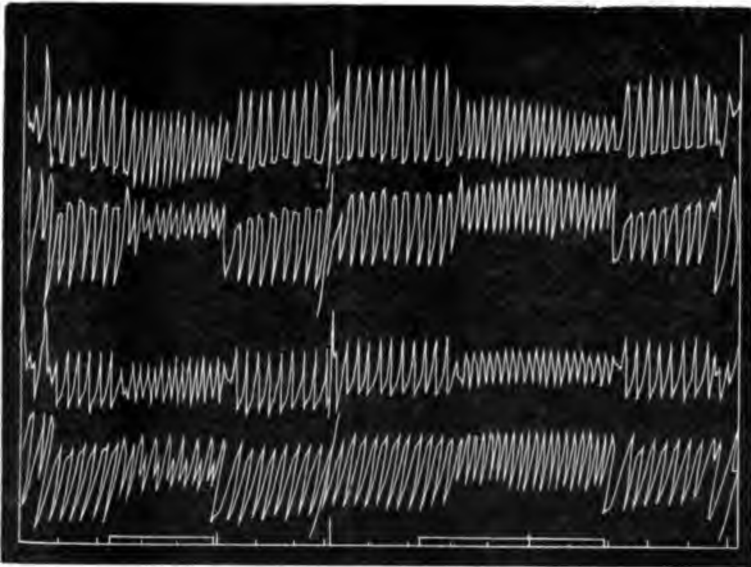


Fig. 2. Erste Marke Rz. l. Vo. R-A. 13, zweite Marke. Rz. l. Ve. R.-A. 13,5.

war unter diesen Umständen dennoch Beschleunigung erkennbar, den Bigeminis der Vorhöfe entsprach aber in der Regel nur ein Schlag der Kammern; ich muss aber hervorheben, dass dabei an der Ventrikelcurve in der absteigenden der Diastole entsprechenden Linie eine accidentelle Zacke zu finden war, welche Uebergänge bis zu einem zweiten abortiven Herzschlag erkennen liess. So ist es wohl möglich, dass bei Ziemssen's[6]) Experimenten, in denen am freiliegenden Herzen der Katharine Serafin bei Anwendung starker galvanischer Wechselströme Verlangsamung der Herzaction beobachtet wurde, ähnliche Momente mitspielten, in dem sich im Herzstoss und im Pulse Ventrikelschläge unter accidentellem Zacken verbargen und Retardationen vortäuschten, umsomehr als, wie Ziemssen ausdrücklich hervorhebt, nur starke, Arhythmien erzeugende Ströme Verlangsamung der Herzschläge hervorzubringen vermochten.

Aber schon bei der rhythmischen Beschleunigung macht sich in den meisten Versuchen eine zunehmende Verkleinerung der Contractionen des rechten Vorhofes geltend, eine Erscheinung, die sich bis zum alleinigen Flimmern dieses Herzabschnittes steigern kann.

Was die Unregelmässigkeiten der Herzthätigkeit betrifft, so traten auch in meinen Versuchen wie in mehreren Knoll's[3]) nicht selten Incongruenzen zwichen Kammer- und Vorkammerthätigkeit auf (Fig 2, erster Curvenabschnitt). Besonders schön trat dies in einem Versuche zu Tage, wo die Ventrikel in Bigeminis, die Vorkammern in Gruppen von 5—6 durch eine Pause getrennten Schlägen schlugen, ein anderes Mal, wo die Vorkammern im Trigeminus, die Kammern im Bigeminus schlugen, der allerdings einige Male im zweiten Schlage eine accidentelle Zacke aufwies; des gleichzeitigen Vorkommens der Bigemini der Vorkammern mit einfachem Ventrikelschlag wurde schon oben Erwähnung gethan.

In einem Falle, wo Anfüllung des rechten Ventrikels infolge von Kochsalzinfusion bestand, war bei elektrischer Herzreizung die Unregelmässigkeit im rechten Herzen weit stärker ausgeprägt als im linken, was man vielleicht aus einer Schädigung des rechten Ventrikels durch seine Ueberfüllung zu erklären vermag.

Stärkere Ausprägung der Arhythmien an den Vorkammern als an den Ventrikeln und umgekehrt kamen öfter zur Beobachtung.

In den Fällen, in denen das Herz trotz Eintretens des Flimmerns nach der Reizung sich wieder erholte, kam alleiniges Flimmern des rechten Vorhofes dreimal, alleiniges Flimmern des linken Vorhofes einmal, Flimmern beider Vorhöfe viermal, alleiniges Flimmern des rechten Ventrikels viermal zur Beobachtung. In zwei Fällen beschränkte sich das Flimmern blos auf beide Ventrikel, in einem Fall auf beide Ventrikel und den rechten Vorhof. Einmal trat das Wühlen in allen vier Herzabschnitten gleichzeitig auf.

Trat letales Flimmern ein, so schlugen in acht Fällen die Vorhöfe beschleunigt weiter, in einem Falle der linke Ventrikel und der rechte Vorhof, in vier Fällen persistierte nur der Schlag des linken Vorhofes, während doch schon Galen den rechten Vorhof und im Speciellen das rechte Herzohr für gewöhnlich als „ultimum moriens" erkannte. Dazu muss allerdings bemerkt werden, dass behufs graphischer Beobachtung des Flimmerns in diesen Fällen die künstliche Ventilation länger ausgesetzt wurde, dass also Dyspnoe mit betheiligt sein kann an der bleibenden Vernichtung der geregelten Herzthätigkeit. Auf Wiederbelebung durch Kneten wie sie u. A. auch von Neumann[4]) geübt wurde, verzichteten wir. Es möge uns an dieser Stelle

gestattet sein, auf eine Arbeit Langendorff's [7] hinzuweisen, der am überlebenden, künstlich durchbluteten Säugethierherzen experimentierte. Wenn er während des Herzdeliriums den Blutstrom bis zur Erstickung unterbrach, so trat nach einer gewissen Zeit (beim Katzenherzen in 10 Minuten) eine Anzahl von regulären Pulsen auf. Gab er nun den Blutstrom frei, so vermochte das Herz auf's Neue regelmässig und wieder kräftig zu pulsieren. Es ist nun wohl denkbar, dass das Kneten in dem Momente, wo das im Delirium nahezu erstickte Herz zu regelmässigen Pulsen wieder erwacht, die künstliche Blutspeisung Langendorff's vertritt, und dass das durch die Hand in die Coronararterien gepresste Blut dem Herzen über die gefährliche Krise bis zum Auftreten leistungsfähiger Contractionen forthilft.

Einseitiges Flimmern einzelner Herzabschnitte und die halbseitige Herzthätigkeit nach dem Tode hat bereits Gley [8]) beschrieben; leider ist mir seine Arbeit nur in einem unzulänglichen Referate zugänglich; ich weiss daher nicht, welche Schlussfolgerungen er daraus zieht. Seinen früheren Arbeiten nach zu schliessen, ist er ein Vertheidiger des Standpunktes Kronecker und Schmey's [9]), nach welchem das Delirium cordis durch Läsion eines hypothetischen Centrums an der unteren Grenze des oberen Drittels der Kammerscheidewand zu Stande kommen soll.

Schon Mc. William [10]) erhärtet durch schlagende Experimente, dass zur Hervorbringung jenes eigenthümlichen Zustandes wenigstens nicht in allen Fällen die Existenz dieses Centrums nothwendig sei, in dem die abgeschnittene, blutdurchströmte Herzspitze — der Schnitt unterhalb des Centrums geführt — rhythmische, coordinirte Bewegungen auszuführen vermag und bei geeigneter Reizung das bekannte Wogen und Wühlen aufweist. Das Auftreten des auf einen einzelnen Herzabschnitt begrenzten Flimmerns mit nachträglicher Erholung spricht nun nach meiner Ansicht entschieden gegen die Verallgemeinerung der Kronecker'schen Versuchsresultate, also gegen das Vorhandensein eines Centrums, dessen Lähmung Flimmern bedingen soll, sei es, dass es man als „un centre coordinateur distinct, au sens propre du mot centre“ sei es, dass man es als „point d'entrecroisement des voies nerveuses (Gley [11]) betrachtet. Es müsste denn jeder einzelne Herzabschnitt sein nervöses Centrum besitzen, dessen Lähmung Flimmern hervorruft.

Reizwirkung und Reizdauer decken sich bei schwachen Strömen; mit Rollenannäherung überdauert die Wirkung den Reiz, wie schon Einbrodt [12]), Mayer [4]) und Vulpian [13]) hervorheben.

Der Reizerfolg ist von der Reizstelle unabhängig, eine Thatsache, die schon Vulpian[13]) erwähnt, zu deren deutlicheren Illustrirung aber drei Beispiele für viele angeführt sein mögen. Bei Reizung des linken Vorhofes trat Flimmern der Ventrikel ein, während die Vorhöfe in unverminderter Intensität weiter schlugen, und umgekehrt trat bei Reizung des linken Ventrikels Flimmern beider Vorhöfe und bei Reizung des linken Ventrikels einmal Flimmern des rechten Ventrikels auf.

Bei der Erzielung des Reizeffectes concurriren zwei Momente, erstens die individuelle Erregbarkeit des Herzens, zweitens die Unberechenbarkeit der Stromvertheilung. Setzt man nun die Annahme der directen Muskelwirkung des elektrischen Stromes voraus, so ergiebt sich aus den oben angeführten Versuchen eine verschiedene Erregbarkeit der einzelnen Herzabschnitte der Stromwirkung gegenüber; Thatsachen, deren Erklärung unserem Verständniss durch die Arbeit Engelmann's[14]): „Ueber reciproke und irreciproke Reizleitung mit besonderer Beziehung auf das Herz", bedeutend näher gerückt wurden.

Auch ich kann die Angaben Mayer's[5]), dass „bei Thieren die infolge der starken Abkühlung sich sozusagen dem Verhalten der Kaltblütler nähern, eine Erholung vom Flimmern leichter eintritt, noch durch einen Versuch erweitern, in welchem ich bei einem während des Experimentes absichtlich sehr abgekühlten Thier, bei welchem die Bluttemperatur auf 27 ° C. erniedrigt war, trotz Anwendung an unter normalen Bedingungen unfehlbar tödtlichen Strömen (zusammengeschobene Rollen des Inductionsapparates) constant Erholung vom Delirium des Herzens beobachtete. Es steht dies im Einklang mit Mc. William's[10]) und Gley's[11]) Versuchen, die aber immer nur von einer infolge der Abkühlung herabgesetzten Erregbarkeit des Nervensystems sprechen, ohne die Erregbarkeit vermindernde Wirkung der Kälte auf die Musculatur zu berücksichtigen.

Dagegen konnte ich viermal gleich im Beginne des Versuches nach einigen wenigen Wiederholungen des Reizes auch schon tödtliches Wühlen bei relativ schwachen Strömen eintreten sehen, ja in einem Falle war das vorsichtig abgestufte Reizminimum nach wenigen Versuchen auch schon die tödtliche Reizstärke. Thatsachen, von denen schon Gley[15]) berichtet.

Die Form der Curven bietet schon bei dem ersten sichtbaren Reizeffect eine, wie mir scheint, bisher nicht beobachtete Eigenthümlichkeit. Im Momente der wirksamen Reizung erheben sich die Fusspunkte der Ventrikelcurven, um während der Reizdauer oder

auch bei stärkerem Strom dieselbe überdauernd auf demselben Niveau zu verharren; im Gegensatze dazu rücken die Gipfel und zuweilen auch die Fusspunkte der Vorkammer — Curven in der Regel herab (Fig. 1 u. 2). Es hat sich also in den Ventrikeln ein tonischer Zustand etablirt. Die Veränderungen der Vorhofscurven halte ich, wie ich später erklären werde, für secundärer Natur. Directe Besichtigung des Herzens in einer Anzahl von Fällen lieferte die Bestätigung für die graphische Beobachtung dieses Zustandes der Ventrikel. Einbrodt[12]) spricht nur von einer durch elektrische Reizung erfolgten Ausdehnung des Herzens, ebenso Mayer[5]) und Neumann[4]); eine der oben gemachten ähnliche Angabe konnte ich in der Literatur nicht finden. Besonders deutlich tritt die Tonusdifferenz in einigen Fällen, wo dyspnoische oder elektrische Vagusreizung mit elektrischer Herzreizung combinirt wurde, zu Tage, da der Gegensatz der durch Vaguseinfluss hervorgerufenen Atonie einerseits, des Tonus andererseits ein anschauliches Bild gewähren. Zur Erzielung eines sicheren Resultates ist, wie schon anfänglich erwähnt wurde, auf eine gute Lagerung des Herzens zu achten. Der von mir selbst erhobene Einwand, es könnte dieser tonische Zustand gewissermaassen eine Function der Beschleunigung sein, wird durch gewichtige Gründe widerlegt.

Denn ich verfüge über Fälle, wo auch ohne Beschleunigung Tonus in den Ventrikeln auftritt, indem Reizung von Herzen mit herabgesetzter Erregbarkeit in einigen Fällen nur Kammercontractionen in tonischem Zustande herbeiführt, ohne dass sich die Frequenz erhöhte. Bei einem durch intravenöse Kochsalzinfusionen von 0° C. geschädigten Herzen, bei dem vornehmlich der rechte Ventrikel unter der grossen Belastung, wie aus seiner Ueberfüllung und den im Vergleiche zum linken Ventrikel bedeutenderen Unregelmässigkeiten der Schlagfolge erhellte, in viel grösserem Maasse afficirt zu sein schien, als der linke, brachte elektrische Reizung sehr bedeutende Spannungsabnahme im rechten Ventrikel hervor, während die linke Kammer in tonischem Contractionszustande, beide aber beschleunigt, schlugen. Diese Spannungsdifferenz bei gleichbleibender Beschleunigung in beiden Ventrikeln ist wohl ein eclatanter Beweis, dass Tonus und Acceleration zwei verschiedene Erscheinungen in den Curven zur Darstellung bringen. Ausnahmsweise kommt es auch zur tonischen Contraction der Vorhöfe, so konnten wir in drei Fällen einen tonischen Zustand im rechten Vorhof, zweimal durch Inspection erhärtet, nachweisen. Der Acceleration und dem Flimmern folgt, wie schon Ludwig und Hoffa[1]) gesehen haben, bevor sich das Herz zur normalen Contraction anschickt, ein verschieden lang dauernder Still-

stand in Diastole in allen Herzabschnitten, der sehr schön auf den Curven zu Tage tritt. Da dies bei atropinisirten Thieren, bei denen unmittelbar vor- und nachher die Vagusreizung unwirksam war, in unveränderter Weise zu Tage trat, so erscheint die Ansicht Vulpian's [13]), dieser Stillstand könnte durch einen Reflex auf die terminalen Vagusfasern hervorgerufen sein, widerlegt.

In einem sehr prolongirten Versuche allerdings war die Aehnlichkeit dieses Stillstandes, mit dem durch Vagusreizung bedingten eine sehr grosse. Denn der Erschlaffungsperiode, die in diesem Versuche an zwei bis drei Secunden dauerte, folgten noch zwei bis drei durch lange Pausen getrennte Schläge bei abnehmenden Tonus, bevor sich der nomale Rhythmus einstellte. Gley [16]) beobachtete bei neugeborenen Hunden eine Verlängerung dieser Pause bis zu drei Minuten; ob sich durch Abkühlung eine Verlängerung dieser Periode erzielen lässt, was nach der vorher angeführten Beobachtung wahrscheinlich ist, wird nicht erwähnt.

3. Einwirkung des galvanischen Stromes auf die Herzbewegung.

Die Versuche wurden fast durchwegs mit unpolarisirbaren Elektroden, welche an einem fixen Ständer mit verschiebbaren Armen befestigt waren, ausgeführt, wobei in den ersten Versuchen eine Elektrode an die Spitze, die andere an die Basis des Herzens ge-

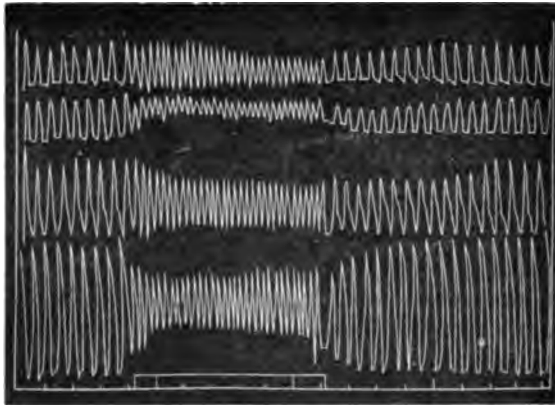


Fig. 3. Rz. 1. Vc. mittels 2. El.

setzt wurde; da aber die Inspection des Herzens dadurch verhindert wurde, wurde später nur unipolar gereizt, die eine Elektrode in die Halswunde linkerseits, die andere auf die Spitze applicirt. Als Stromquelle diente eine ZnC-Batterie. Wegen des grossen Widerstandes der unipolaren Elektroden musste öfter eine bedeutende An-

zahl von Elementen (bis zu 12 Elementen) zur Anwendung kommen. Die Resultate glichen dem mit dem inducirten Strome erhaltenen vollständig. Insbesondere tritt auch die bei Verwendung des galvanischen Stromes auch von Neumann[4]) schon beobachtete rhythmische Beschleunigung deutlich hervor. Fig. 3, 4, 5. Ein Wechsel

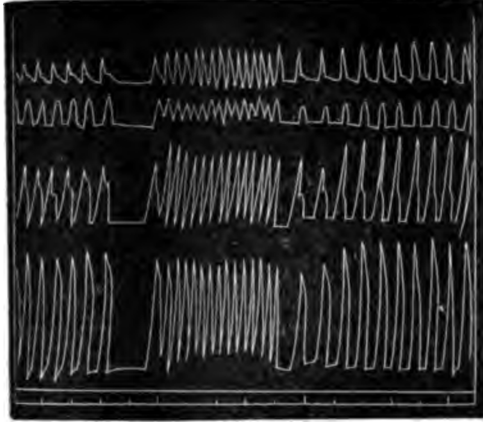


Fig. 4. Rz. l. Ve. mittels 2 El. während Vag.-Rz. R.-A. 3,5.

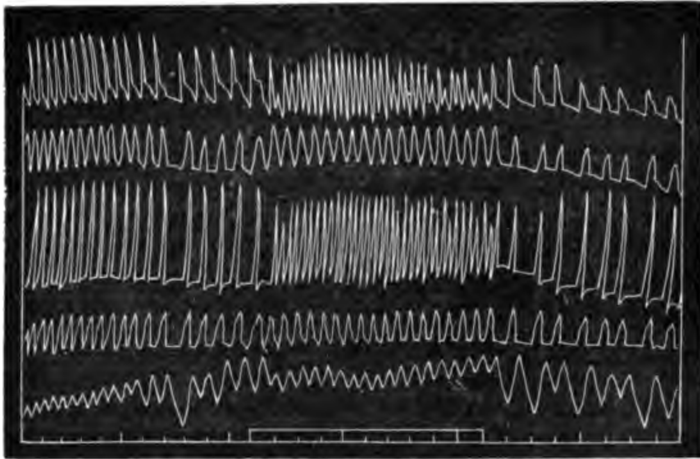


Fig. 5. Rz. r. Ve. mittels 4 El.

der Pole hatte auf den tonischen Zustand der Ventrikel keinen Einfluss.

4. Einfluss der elektrischen Reizung auf das absterbende und mit Chloroform vergiftete Herz.

An dem erstickenden Herzen vermochten zuerst sowohl faradische, als galvanische Reize noch Perioden von Herzcontractionen im toni-

schen Zustande der Ventrikel auszulösen; später reagirte das Herz auf inducirte Wechselströme nur im Augenblicke, wo der primäre Kreis geschlossen wurde, auf galvanische Ströme nur bei Schliessung und Oeffnung. In diesem Stadium vermag man durch rasch aufeinander folgende Schliessung und Oeffnung des galvanischen Stromes und rasch sich häufende kurze Schliessungen und Oeffnungen im primären Kreise des faradischen Stromes an Intensität zunehmende, dem Reizrhythmus in der Aufeinanderfolge analoge Contractionen auszulösen, eine Erscheinung, die von Bowditch als Treppe bezeichnet wurde, und die von William bei elektrischer Reizung des Säugethierherzens bereits beobachtet wurde.

Bei dem durch intravenöse Injectionen von circa 0,2 ccm Chloroform vergifteten Herzen sind die Erscheinungen im Wesentlichen dieselben.

In einem der vier Experimente kehrte das Herz nach Aufhören der Secunden langen Reizung nicht in vollständige Diastole zurück, sondern es blieb ein mehrere Secunden lang andauernder tonischer Zustand zurück, der allmählich in vollständige Erschlaffung überging.

Man könnte aus dieser Beobachtung Anlass nehmen, durch Application des elektrischen Stromes Chloroformsynkope beseitigen zu wollen, indem man das Kreislaufsorgan so lange in Thätigkeit versetzt, bis durch künstliche Ventilation der Chloroformüberschuss ausgepumpt erscheint; Mc. William [10]) warnt davor, in der Meinung, dass das unter pathologischen Bedingungen stehende Herz früher zu fibrillären Zuckungen disponirt, als das gesunde, das Ziemssen [6]) „ohne Gefahr“ der Einwirkung des elektrischen Stromes unterworfen hatte. Ich habe am, mit Chloroform vergifteten, Kaninchenherzen den elektrischen Strom selbst in unter normalen Verhältnissen unfehlbar tödtlicher Stärke nie Flimmern hervorbringen gesehen, bin aber weit entfernt, am Kaninchen gewonnene Versuchsresultate ohne weiteres auf die menschliche Pathologie übertragen zu wollen.

5. *Einfluss des Vagus auf das elektrisch gereizte Herz.*

Die Applicationsweise des unterbrochenen und constanten Stromes auf das Herz war die oben beschriebene. Die Vagi wurden hoch hinauf präparirt und mit einem Schlittenapparate durch fixe Platinelektroden gereizt. Sowohl am Herzen, als an den Vagis wurde zuerst das Reizminimum aufgesucht und dann erst bei gleichzeitiger Einwirkung beider Reize eine genau abgestufte Verstärkung vorgenommen. Ausserdem wurde noch künstliche Dyspnoe zur Erregung des Vagus herbeigezogen.

Spielte schon in den vorigen Versuchen die individuelle und im Versuche abnehmende Erregbarkeit des Herzens und die Unberechenbarkeit der Stromvertheilung eine hervorragende Rolle, so beeinflusste in den gleich zu beschreibenden Experimenten der individuell vielfache Variationen darbietende Faserverlauf in den Vagis nicht unwesentlich die Erlangung constanter Versuchsresultate. Es ist ein Kampf, den zwei einander entgegenwirkende Kräfte, der Vagus und der Herzreiz, um die Herrschaft über das Herz führen, der sich auf Frequenz Rhythmus, Tonus und Grösse der Herzcontractionen erstreckt und um Ventrikel und Vorhöfe gesondert geführt wird.

Betreffs der Frequenz ist es mir nicht möglich, ein entscheidendes Urtheil über Einbrodt's[12]) Angabe zu fällen, der behauptete: „bei gleichzeitiger Erregung des Herzens könnten die Herzschläge durch Vagusreizung nicht vollkommen zum Stillstande gebracht werden, aber die Zahl derselben erhob sich auch nicht bis zu der Höhe, die vor aller Reizung vorhanden war.“ Wenn zu Beginn der Versuche bei einer durch minimale oder wohl auch stärkere Reizung bedingten Verlangsamung des Herzschlages das Reizminimum auf das Herz einwirkte, trat beträchtliche Beschleunigung der Herzthätigkeit auf (Fig. 4); in weiterem Versuchsverlauf, wo möglicher Weise die Abkühlung des blossliegenden Herzens dessen Erregbarkeit schon herabgesetzt hatte, vermisste ich allerdings in einigen Fällen die Beschleunigung.

Bei gleichzeitiger Reizung des Herzens und des Vagus, wo sich also antitonische Wirkung des Vagus und die tonisirende Wirkung des elektrischen Herzreizes gegenüberstehen, gewinnt die letztere meist die Oberhand. Sehr schön trat dies in einigen Fällen zu Tage, wo Reizung des Herzens, während des Vagusstillstandes, Herzschläge von nahezu derselben Frequenz wie vor dem Beginne des Eingriffes in normalem Rhythmus hervorbringt, wobei aber der Tonus, während dieser Zeit, denjenigen des normalen Schlages vor dem Eingriff übertrifft (Fig. 6).

Was nun den Einfluss des Vagus auf die einzelnen Herzabschnitte betrifft, so liess sich fast in sämmtlichen Versuchen die Einwirkung des Vagus auf die Vorhofsthätigkeit constatiren, wenn sich auch mannigfache Verschiedenheiten ergaben.

In zwei Versuchen zeigte sich deutlich bei Vagusreizung des durch den faradischen Strom zur beschleunigten Schlagfolge gezwungenen Herzens, eine Herabsetzung der Schlagfolge der Vorhofscontractionen, das eine Mal mit deutlicher Vergrösserung derselben

einhergehend, ohne dass ein Einfluss auf die Ventrikel erkennbar gewesen wäre.

Umkehrung des Versuches, d. h. während der Vagusreizung einbrechender Herzreiz brachte Verkleinerung der Vorhofscontractionen hervor, wobei aber die Verlangsamung fortbestand (Fig. 6).

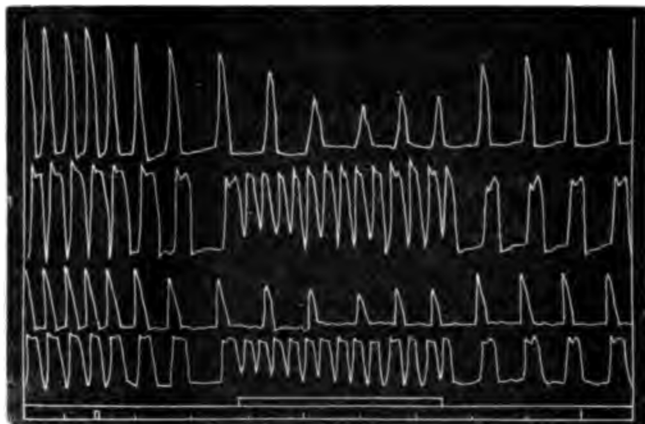


Fig. 6. Untere Marke Vag. 8, obere Marke Rz., rechte Ve. R.-A. 11.

Die Vergrösserung der Vorhofscontractionen bei Verlangsamung der Schlagfolge und Abnahme des Tonus manifestirt sich noch viel deutlicher in denjenigen Fällen, wo (Fig. 7) die die flimmernden Ventrikel überlebenden Vorhöfe unter Vagusreizung, in einem Falle, der persistente linke Vorhof in zwei Fällen, die erwähnten Erscheinungen darboten. Ein Versuch war negativ.

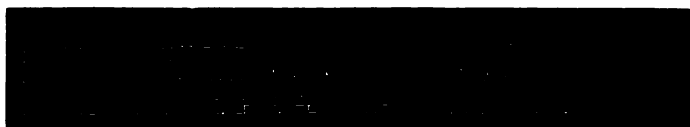


Fig. 7. Vag. 0 nach vorheriger Herzreizung.

Ich stehe mit dieser Beobachtung im Einklange mit Knoll[3]), im Gegensatze zu der bisherigen Ansicht, die Tigerstedt[2]) mit den Worten zusammenfasst: „dagegen ruft die Vagusreizung nie eine Frequenzabnahme ohne gleichzeitige Abnahme der Contractionsgrösse hervor". Unsere Versuche gewinnen an Werth, da sie bei vollständigem Versiegen des Kreislaufes, das ja eine unfehlbare Folge des Flimmerns der Ventrikel ist, ausgeführt sind, also auch mechanische Momente für die Erklärung ihrer Entstehung wegfallen.

An Stelle des Wühlens eines oder der beiden Vorhöfe bei einem Thiere, bei welchem die Ventrikel gleichzeitig nur eine Beschleunigung und Unregelmässigkeit der Schlagfolge zeigten, hat der Vagusreiz in einem darauf hin untersuchten Falle deutliche Contractionen an den Vorhöfen erzeugt, welche mit Nachlass des hemmenden Reizes wieder durch Flimmern ersetzt wurden, sei es dass das Flimmern nur als Nachwirkung des erregenden Reizes fortbestand (Fig. 8), sei es, dass der Flimmern erregende Strom das Herz noch durchfloss (Fig. 9, 10).



Fig. 8. Erste Marke. Gleichzeitige Vag. R.-A. 5 und Rz. 1. Vo. R.-A. 12. Zweite Marke. Vag. R.-A. 5 allein.

Mc. William[10]) sah bei Vagusreizung, an Stelle des Vorhofsdeliriums, nur langen Stillstand eintreten. Nicht unerwähnt möchte ich es lassen, dass bei einer meiner Beobachtungen mit dem Momente des Einsetzens der Vorhofscontractionen auch die beschleunigte Schlagfolge der Ventrikel durch verlangsamte Contractionen verdrängt wurde (Fig. 9). Dieses Versuchsresultat ist um so interessanter, da Knoll[3]), gelegentlich bei elektrischer Reizung des Vagus Flimmern beider Vorhöfe auftreten sah.

Der gesonderte Einfluss des Vagus auf die Ventrikel wird

durch ein Thier illustriert, bei dem durch elektrische Herzreizung starke Beschleunigung in allen vier Herzabtheilungen und tonische Contraction in den Ventrikeln erzeugt worden war. Vagusreizung rief dann bei diesem Thiere fast jedesmal nur Verlangsamung der Ventrikelschläge, jedoch bei Fortbestand der tonischen Contraction, derselben hervor. Die Vorhöfe schlugen dagegen jedesmal im früheren Rhythmus fort. Bei der Umkehrung der Reizordnung rief die elek-

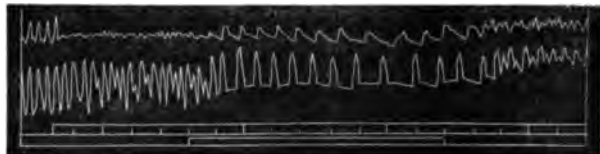


Fig. 9. Obere Marke. Rz. l. Vo. R.-A. 12, untere Marke Vag. R.-A. 5. Die Curven vom r. Vc. und r. Vo. wurden hier wegelassen.

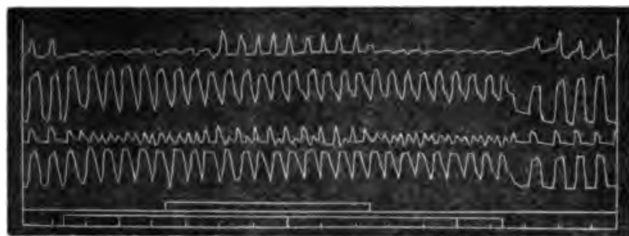


Fig. 10. Untere Marke Rz. r. Ve. R.-A. 13, obere Marke Vag. R.-A. 2.

trische Reizung des Herzens nur Beschleunigung an den Vorhöfen hervor. Auf das Flimmern beider Ventrikel zeigte in meinen Versuchen, in Uebereinstimmung mit Ludwig[1]), Vulpian[13]), Mayer[5]) die Vagusreizung keinen Einfluss (Fig. 7).

Aber nicht nur die Congruenz der Contractionen der Kammern und Vorkammern vermag der Vagus zu beeinträchtigen, sondern auch die Congruenz der Thätigkeit der beiden Vorhöfe, was übrigens schon Knoll[3]) betont.

So trat in einem Versuche bei Reizung des linken Vagus, während elektrischer Herzreizung, nur am rechten Vorhof Verlangsamung und Verkleinerung der Contractionen ein, während der linke Anomalien des Rhythmus ohne Verlangsamung bot. In einem anderen Versuche ergab Reizung des linken Vagus nur im linken Vorhof Verlangsamung, die anderen Abschnitte schlugen beschleunigt, während gleichsam als Controlversuch bei einem anderen Thiere, bei Reizung des rechten Vagus, der linke Vorhof in Beschleunigung beharrte, die anderen Herzabschnitte unter deutlichem hemmenden Vaguseinfluss standen.

Es scheint, als ob die allgemein anerkannte Erregbarkeit herab-

setzende Eigenschaft des Vagus sich auf einzelne Herzabschnitte erstrecken könnte, so dass im ersten Fall der linke Vorhof durch den linken Vagus, im anderem Falle der rechte Vorhof und die beiden Ventrikel durch den rechten Vagus in den Zustand herabgesetzter Erregbarkeit gebracht worden wären; alleinige Reizung der betreffenden Vagi, ohne Interferenz der elektrischen Herzreizung, brachte stets Verminderung der Schlagzahl und Herabsetzung des Tonus in allen Herzabschnitten hervor.

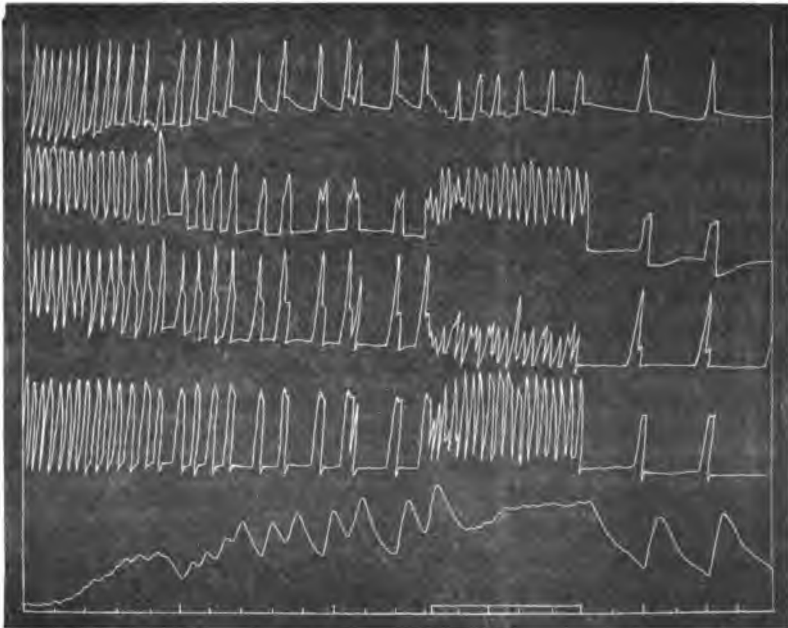


Fig. 11. Rs. l. Ve. R.-A. 12 bei dyspnoischer Vagusreizung.

Während ich im Gegensatze zu Schiff[17]) und Einbrodt[12]) einen Einfluss des Vagus auf das Flimmern beider Ventrikel nicht bewirken konnte, so sah ich in zwei Versuchen einen solchen an dem allein flimmernden linken Ventrikel auftreten. Während der Vagusreizung sah ich in diesem Falle die Contractionen des schlagenden rechten Ventrikels sistiren; der erste wieder erfolgende kräftige Schlag und die nächstfolgenden des rechten Ventrikels waren von synchronen, allerdings nur kleinen Contractionen im linken Ventrikel begleitet, dabei flimmerte allerdings derselbe noch fort. Ein zweites Mal trat diese Erscheinung im linken Ventrikel als Nachwirkung einer kurzen Vagusreizung auf.

Es scheint also auch aus diesen Versuchen hervorzugehen, dass der Vagusreiz dem Herzen ermöglicht, Reservekräfte aufzuspeichern, assimilirend zu wirken, und der dissimilirenden Kraft der Herzreizung in gewissem Grade entgegen zu treten. In einem anderen Versuche documentirte sich die Vaguswirkung so, dass bei gleichzeitigem Aufhören von elektrischem Herz- und Vagusreiz der Vagus die Thätigkeit des Herzens beherrschte.

Die elektrische Herzreizung, während dyspnoischer Vagusreizung, bietet bis auf den schon erwähnten, oft so schön ausgeprägten Tonus der Ventrikel keine Besonderheiten dar; die dyspnoische Verlangsamung der Herzschläge lässt sich durch in passenden Momenten angebrachte Reizung überwinden. Dabei lassen sich aber Verschiedenheiten in der Wirkung nicht blos zwischen Ventrikeln und Vorhöfen (Fig. 5), sondern auch zwischen den beiden Vorhöfen erkennen (Fig. 11). In einem Versuche trat bei galvanischer Reizung bei dem unter ersichtlich wirksamen Vaguseinfluss stehenden Herzen exquisite Bigeminie auf, ohne Acceleration des Herzschlages in allen vier Herzabschnitten.

6. Einwirkung der elektrischen Herzreizung mit beiden Stromesarten auf den Blutdruck.

Die elektrische Reizung des Herzens bringt selbst bei rhythmischer Beschleunigung der Herzschläge, wie die Verzeichnung mittels Quecksilbermanometers lehrt, grösstentheils Blutdrucksenkung hervor. Derselben folgt in Uebereinstimmung mit allen Autoren eine Steigerung des Blutdruckes, die die ursprüngliche Höhe übertrifft, doch kann ich mich mit Neumann's [4]) Erklärung, „der nachherige Anstieg sei offenbar bedingt durch die starke Anfüllung des Herzens während seiner Veränderungen“, nur insofern einverstanden erklären, dass nicht die, wie in Kap. 2 beschrieben, sich in tonischen Contractionszustand befindlichen Ventrikel, sondern blos die Vorhöfe gemeint sind.

Bei Interferenz von dyspnoischer Blutdrucksteigerung und elektrischer Herzreizung konnte im Gegensatze zu den Beobachtungen unter anderen Versuchsbedingungen eine Blutdrucksteigerung beobachtet werden (Fig. 11 und namentlich Fig. 5). Dieser Vorgang kann sich nun entweder so vollziehen, dass der infolge der Dyspnoe im Ansteigen begriffene Blutdruck im Beginn der Herzreizung plötzlich sinkt, um während der weiteren Reizung weiter anzusteigen, oder es kommt ohne vorherige Blutdrucksenkung gleich bei Beginn der Reizung zu Blutdrucksteigerung, in welchem Falle der durch dyspnoische Reizung gegebene Factor die den Blutdruck herabsetzende

Wirkung der elektrischen Reizung vollständig übertönt. Der dyspnoischen Blutdrucksteigerung folgte noch während der Reizung Blutdrucksenkung, wenn das paralytische Stadium der Dyspnoe eingetreten war.

Eine Blutdrucksteigerung konnte ferner durch Herzreizung auch dann erzielt werden, wenn der Reiz während eines durch elektrischen Vagusreiz erzeugten Herzstillstandes einbrach, was Mc. William[18]) schon beschreibt. Die auf diese Weise ausgelösten Herzschläge trieben dann den Blutdruck um ein Bedeutendes in die Höhe, ohne dass er die frühere Höhe erreichte.

Es sei mir noch gestattet, ein, wie es scheint, nicht unwichtiges Versuchsresultat nebenbei anzuführen. Trotz Flimmern der Vorhöfe trat bei dyspnoischer Blutdrucksteigerung nur geringe Blutdrucksenkung ein, ja sogar noch Blutdrucksteigerung auf, ein weiterer Beweis für die grosse Bedeutung der diastolischen Aspiration der Ventrikel für die Füllung der Ventrikel und den Blutdruck.

Wenn wir nun an die Analyse der Blutdrucksenkung gehen, so kann diese bedingt sein, durch den direct schwächenden Einfluss des elektrischen Stromes auf die Energie der Contractionen oder durch mangelnde Füllung des Herzers während der Diastole, indem durch den tonischen Zustand der Ventrikel die saugende Kraft der Diastole dem normalen Zustand gegenüber vermindert erscheint. Dadurch, dass die tonische Contraction der Ventrikel auf die Entleerung der Vorhöfe ungünstig einwirken muss, kommt es zur Stauung in ihnen und Erweiterung derselben.

Bei Erörterung der beiden den Blutdruck herabsetzenden Momente ist zu bedenken, dass das unter elektrischer Reizwirkung stehende Herz den während der durch Vagusreizung erzeugten Herzstillstand gesunkenen Blutdruck um ein Bedeutendes zu heben und grosse Widerstände, wie die dyspnoische Vasomotorenreizung, zu überwinden vermag. Es ist nun darauf zu achten, dass unter diesen Umständen infolge der tonischen Contraction das Schlagvolumen des Herzens abnehmen und die Entleerung der Vorhöfe behindert sein muss, und wohl in Erwägung zu ziehen, ob die Blutdrucksenkung nicht auf den die Herzenergie schwächenden Einfluss, sondern auf die durch die tonische Contraction bedingten mechanischen Kreislaufsveränderungen zurückzuführen ist. Möglicher Weise kam eine den Blutdruck steigernde Wirkung der Dyspnoe bein Einbrodt[12]) in Betracht, der bei Anwendung galvanischer Ströme Blutdrucksteigerung beobachtete; merkwürdig wäre es jedoch in diesem Falle, dass bei faradischer Reizung in seinen Versuchen nur Blutdrucksenkung zu Tage getreten ist.

7. *Schlussbemerkungen.*

Ein Rückblick auf die Versuchsresultate lässt zur Genüge erkennen, dass ein jeder Herzabschnitt eine von den anderen unabhängige Thätigkeit zu entfalten vermag, was Knoll [19]) schon bei Asphyxien, Aorten- und Pulmonalarterienabklemmung und Helleboreïnvergiftung gezeigt hat, wozu sich noch nach meinen Beobachtungen der elektrische Herzreiz gesellt. Die Incongruenz der Action einzelner Herztheile äussert sich in Allorhythmien und Arhythmien einzelner Herzabschnitte, denen keine correspondirenden Contractionen der anderen entsprechen, und in Flimmern, das auf einzelne Herztheile beschränkt bleibt. Ich glaube, dass die Annahme Kronecker's und Schmey's [9]), der zufolge ein einziges Coordinationscentrum die Thätigkeit des Herzens beherrscht, mit den eben angeführten Thatsachen nicht in Einklang gebracht werden kann. Sie können vielmehr theilweise, wie dies von Engelmann [14]) betreffs der Knoll'schen [7]) Versuche schon gethan wurde, mit herbeigezogen werden zur Stütze seiner Auffassung von der irreciproken Herzleitung, „die sich aus der reciproken erst dann entwickelt, wenn beim Absterben oder unter Einwirkung von Nerven-(Vagus) Giften oder an deren Agentien die anfänglichen physiologischen Unterschiede grösser geworden sind."

Die Fähigkeit des elektrischen Reizes am absterbenden, mit Chloroform vergifteten Herzen noch Perioden von Contractionen auszulösen, hat für die Frage der Anwendung des elektrischen Stromes während der Chloroformsynkope ein gewisses Interesse.

Von besonderer Bedeutung erscheint der tonische Zustand der Ventrikelmusculatur. Wohl vermochte Kronecker [20]) bei Anwendung stärkerer Inductions- und galvanischer Ströme die Herzspitze des Frosches „in eine Art von tonische Contraction, deren Umfang jedoch beträchtlich kleiner war, als die einzelnen Contractionen" zu versetzen.

In meinen Versuchen jedoch traten schon bei den ersten wirksamen Strömen rhythmische beschleunigte Zusammenziehungen auf, denen dann bei Verstärkung des Stromes Arhythmien aber immer in tonischem Zustande der Musculatur folgten.

Es erinnert dies an die von Bandler [21]) gemachten und von mir [22]) bestätigten Beobachtungen am Daphnienherzen, bei dem Inductionsströme mässiger Intensität beschleunigte Zusammenziehungen in tonischem Zustande, Verstärkung derselben tonischen Stillstand hervorrief. Diese Uebereinstimmung des so hoch organisirten Säugethierherzens mit dem als ganglienlos geltenden Daphnienherzen betrifft aber, nur die Wirkung der Inductionsströme, während die

polaren, zur Erschlaffung des Herzens führenden Wirkungen des galvanischen Stromes an ersterem nicht nachweisbar sind.

Versuche unter einfacheren Bedingungen, als die meinigen es waren, z. B. an dem künstlich mit Blut durchströmten Säugethierherzen, wie Langendorff[7]) es angegeben, mögen vielleicht weiteren Aufschluss über die Reaction des Säugethierherzens dem elektrischen, namentlich galvanischen Strome gegenüber geben.

Verzeichniss der angeführten Literatur.

1. Ludwig und Hoffa, „Einige neue Versuche über Herzbewegung." Zeitschr. für rationelle Medicin. 9. S. 128f. 1849.
2. Robert Tigerstedt, „Lehrbuch der Physiologie des Kreislaufes." 1893. S. 218—220, 258—259.
3. Ph. Knoll, „Graphische Versuche an den 4 Abtheilungen des Säugethierherzens." Sitzber. der kaiserl. Acad. der Wissenschaft. in Wien. Bd. CIII. Abth. III. Nov. 1894.
4. Richard Neumann, „Untersuchungen über die Wirkung galvanischer Ströme auf das Frosch- und Säugethierherz." Archiv für die ges. Physiologie. Bd. XXXIX. S. 403.
5. Sigmund Mayer, „Ueber die directe elektrische Reizung des Säugethierherzens." Sitzber. der kaiserl. Acad. der Wissensch. in Wien. Bd. LXVIII. III. Abth. 1873. S. 1—12 des Sepr.-Abdr.
6. v. Ziemssen, „Studien über die Bewegungsvorgänge am menschlichen Herzen, sowie über die mechanische und elektrische Erregbarkeit des Herzens und des Nervus phrenicus angestellt an dem freiliegenden Herzen der Catharina Serafin." Deutsches Archiv f. klin. Medicin. Bd. XXX. S. 270. 1882.
7. O. Langendorff, „Untersuchungen am überlebenden Säugethierherzen." Archiv f. die ges. Physiologie. Bd. LXI. S. 291.
8. M. E. Gley, „Faits de dissociation functionelle des différentes parties du coeur." Compt. rend. d. la soc. d. Biol. 1893. p. 1053—1056. — Citirt nach den Virchow'schen Jahresberichten.
9. H. Kronecker und F. Schmey, „Das Coordinationscentrum der Herzkammerbewegung." Sitzber. der preuss. Acad. d. Wissensch. 1884. VIII (Math. phys. Kl.). S. 87.
10. Mc. William, „Fibrillar Contraction of the heart." Journal of Physiologie. Vol. VIII. p. 296—310. 1887.
11. M. E. Gley: „Sur la suspension des mouvements rhythmiques des ventricules cardiaques." Compt. rend. de la soc. de Biol. 1891. p. 109.
12. Einbrodt, „Ueber Herzreizung und ihr Verhältniss zum Blutdruck." Sitzber. der kais. Acad. der Wissensch. in Wien. Bd. XXXVIII. S. 345. 1859.
13. A. Vulpian, „Note sur les effets de la faradisation directe des ventricules du coeur chez le chien." Archives de Physiologie. Tom. I. 1874. p. 975.

14. Th. W. Engelmann, „Ueber reciproke und irreciproke Reizleitung mit besonderer Beziehung auf das Herz." Archiv f. die ges. Physiologie. Bd. LXI. S. 275—284.
15. M. E. Gley, „Contribution à l'étude des mouvements trémulatoires du coeur." Compt. rend. de la soc. de Biol. 1891. p. 259.
16. M. E. Gley, „Note sur les phénomènes d'arrêt très prolongé du coeur." Compt. rend. de la soc. de Biol. 1890. p. 411—413.
17. Schiff, „Sur les nerfs dits arresteurs." Archiv. des sciences phys. et nat., nouv. sér. 63. p. 16. 1878.
18. Mc. William, „On the phenomena of inbibation in the mammalian heart." Journal of Physiologie. Vol. IX. p. 375. 1888.
19. Ph. Knoll, „Ueber Incongruenz in der Thätigkeit der beiden Herzhälften." Sitzber. der kaiserl. Acad. der Wissensch. in Wien. Bd. XCIX. Abth. III. Januar 1890. S. 32ff.
20. Kronecker, Beiträge zur Anatomie u. Phys. S. 183f. (citirt nach Tigerstedt[2]). S. 163).
21. V. Bandler, Wirkung des elektrischen Stromes und von Herzgiften auf das Daphnienherz. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXIV. S. 392.
22. R. Fischel, „Nachtrag zur Mittheilung Dr. Bandler's u. s. w." Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXVI. S. 325.

Erklärung der Abbildungen.

Sämmtliche Figuren sind von curarisirten Kaninchen während des Aussetzens der künstlichen Ventilation mittelst des im Text bezeichneten Verfahrens zur Verzeichnung der Zusammenziehungen der 4 Herzabtheilungen gewonnen und sind von links nach rechts zu lesen. Abgesehen von Fig. 5 und 11 stammt, von unten aus gesehen, die erste Curvenreihe jeder Figur vom linken Ventrikel, die zweite vom linken Vorhof, die dritte vom rechten Ventrikel und die vierte vom rechten Vorhof her. Der aufsteigende Curvenschenkel gehört der Systole an.

Die auf der Abscisse verzeichneten niederen Striche markiren Secunden, die höheren, durch einen zweiten Strich verbundenen, den Zeitpunkt und eventuell die Dauer eines Eingriffes.

Bei Fig. 5 und 11 giebt die unterste Curvenreihe den mittelst des Quecksilbermanometers verzeichneten Blutdruck in der Arteria carotis wieder, wobei, da blos die Schwankungen des Druckes Interesse bieten, der Raumersparniss wegen die Curve möglichst dicht an die Abscisse herangerückt wurde. Die darüberstehenden Curven von den 4 Herzabtheilungen haben dieselbe Bedeutung wie bei den übrigen Figuren, d. h. die unterste dieser Curven giebt die Zusammenziehungen des linken Ventrikels wieder u. s. w.

Bei der Erklärung der einzelnen Figuren zeigt Vag., Reizung des peripheren Halsvagusstumpfes, l. linker, r. rechter, Vo. Vorhof, Ve. Ventrikel und Rz. elektrische Reizung des betreffenden Herzabschnittes an. El. bedeutet Elemente der Zinkkohlenbatterie in der beistehenden Zahl. R.-A. zeigt den Abstand der secundären von der primären Spirale des Inductoriums in der beistehenden Zahl von Cm an.

XVII.

Aus dem Institute für experimentelle Pathologie (Prof. Stricker) in Wien.

Beitrag zur Kenntniss der Bluteirculation im Gehirn.

Von

Dr. Max Reiner und Priv.-Doc. Dr. Julius Schnitzler.

Bis zu den Versuchen von Donders[1]) wurde den Circulationsverhältnissen des Endocraniums eine Sonderstellung gegenüber allen anderen Gefässgebieten eingeräumt. Es wurde gelehrt, dass sich die Blutmenge des Gehirnes unter allen Umständen gleich bleibe, weil das unveränderliche Volum der Schädelkapsel einen Wechsel der Blutfüllung ausschliesse. Nun beobachtete aber Donders durch das der Trepanationsöffnung hermetisch eingefügte Glasfenster, dass die Gefässe des Gehirnes Volumsschwankungen unterworfen seien, und dass unter gleichen Umständen immer gleiche Volumsschwankungen auftreten. Diese Thatsache bedurfte nun im Hinblicke auf die starrwandige Beschaffenheit der Schädelhüllen einer Erklärung. Und so lehrten Donders und Berlin, dass die Blutgefässe selbst die Regulatoren ihrer wechselnden „Spannung" seien, indem einerseits die Venen Platz schafften, da sie entsprechend der Ausdehnung der Arterien collabirten, während andererseits so viel Liquor cerebrospinalis in die Capillaren zurückträte, als die erweiterten Arterien mehr an Raum beanspruchten. Hier ist also zum ersten Male von einem Ausgleiche der Druckverhältnisse im Gehirne, durch Vermittelung der Subarachnoidalflüssigkeit die Rede. Die Vorstellung von dem Mechanismus dieses Ausgleiches ist freilich eine ganz andere, als wie wir sie später bei Althann[2]), bei Schultén[3]) und bei Bergmann[4])

---

1) Onderzockingen ged. in het physiol. Lab. des Utrechtsche Hoogeschool, 2. Jaar, 1850. Schmidt's Jahrb. Bd. LXIX.

2) Der Kreislauf in der Schädelrückgratshöhle. Dorpat 1871.

3) Archiv f. Ophthalm. Bd. XXX.

4) Die Lehre von den Kopfverletzungen. Stuttgart 1880.

finden. In der Zwischenzeit sind aber wichtige Untersuchungen über die Räume des Liquor cerebrospinalis und über die Communication derselben unter einander ausgeführt worden, welche wir zum Theile Althann selbst, hauptsächlich aber Key und Retzius[1]) verdanken. Es hatte sich dabei ergeben, dass „durch alle Sinus und alle Ventrikel vom Umfange des Hirnes bis zum Umfange des Rückenmarkes durchweg freie Communicationen bestehen", und dass der Liquor cerebrospinalis in den Lymphbahnen des Gehirnes, in den Scheiden der peripheren Nerven und „möglicher Weise" in den Sinus bedeutende Abflusswege besitzt. Auf diese Abflussmöglichkeiten legt Althann grosses Gewicht. Bergmann schreibt der „so unmittelbar gegenseitigen Wechselwirkung zwischen Blutgefässen, Lymphgefässen und Liquor cerebrospinalis" nur für gewisse langsame Veränderungen als Ausgleichsmittel Bedeutung zu. Dagegen wäre das Fluthen der Cerebrospinalflüssigkeit in der Schädelrückgratshöhle als dasjenige Mittel anzusehen, durch welches für den gewöhnlichen wie „aussergewöhnlichen" Wechsel der Blutmenge Raum im Schädel geschafft werde. Wir finden also hier bei Bergmann die Auffassung, dass auch „aussergewöhnliche" Blutmengen in den Gefässen des Schädels Platz fänden, oder mit anderen Worten, dass sich eine Fluxion im Schädelinneren ebenso ungestört abzuspielen vermag, wie in irgend einem anderen Organe.

Zu wesentlich anderen Schlüssen ist Althann gelangt. Er hat der Erwägung Raum gegeben, dass der Ausgleich durch die Hirnflüssigkeit nur innerhalb gewisser, nicht allzuweiter Grenzen erfolgen könne. Sind diese Grenzen erreicht, dann wird der wachsende Blutdruck einen wachsenden Druck in der Schädelrückgratshöhle erzeugen und dadurch die feinsten Capillaren comprimiren. Die durchströmende Menge des Ernährungsmateriales nimmt aber mit der Verringerung des Capillardurchmessers in rapider Weise ab, und der Endeffect ist schliesslich derselbe wie bei Anaemie. So lehrte Althann. Nach ihm erzeugt also eine aussergewöhnlich grosse Blutzufuhr zum Gehirne nicht eine aussergewöhnlich grosse Durchfluthung desselben mit Blut, sondern eine Verringerung dieser Durchfluthung, und die Ursache dieser Verringerung ist der gesteigerte Druck des Liquor cerebrospinalis.

Noch weiter geht Geigel[2]) in seinen Behauptungen. Auf Grund physikalisch-mathematischer Deductionen vertrat er die Ansicht, dass

1) Studien in der Anatomie des Nervensystems und des Bindegewebes. Stockholm 1875.

2) Die Mechanik der Blutversorgung des Gehirnes. Stuttgart 1890.

die Verengerung der Hirnarterien zu arterieller Hirnhyperaemie, die Erweiterung derselben zur Anaemie des Gehirnes führe. Es ist dies gewiss eine Auffassung, welche unserer gewohnten Vorstellung von der Blutbewegung durchaus widerspricht. Aber Geigel's Deductionen beruhen auf Voraussetzungen, auf Vorstellungen von der Natur der Gefässcontraction, welche heute nicht mehr als zu recht bestehend anerkannt werden können. Ueberdies hat Benno Lewy[1]) die Schlüsse Geigel's durch den einfachen Hinweis darauf ad absurdum geführt, dass die Verengerung der Arterien bis zum Verschlusse des Lumens den Kreislauf naturgemäss zum Stillstande bringen muss, nicht aber die denkbar günstigsten Bedingungen für die Durchströmung abgeben könnte. B. Lewy ist im Gegentheile der Ansicht, dass unter „normalen Verhältnissen" Verengerung der Arterien stets Verminderung der Blutzufuhr bewirke, also eine arterielle Anaemie. Andererseits habe eine Erweiterung der Arterien stets eine Vermehrung der Blutzufuhr, also eine wahre Hyperaemie im Gefolge. Aber die arterielle Hyperaemie des Gehirnes habe ein bestimmtes Maass. Ist dieses Maass einmal erreicht, dann bewirkt jedes fernere Anwachsen der Arterienweite keine weitere Hyperaemie mehr, sondern im Gegentheile Anaemie mit allen ihren Folgen. Der genannte Autor ist zu diesen Schlüssen durch mathematische Untersuchungen gelangt.

Einen ganz anderen Weg hat Grashey eingeschlagen. Grashey[2]) hat das physikalische Experiment zur Klärung der strittigen Fragen herangezogen und kommt zu Resultaten, welche in einem wesentlichen Punkte mit den Schlussfolgerungen Benno Lewy's übereinstimmen. Bei zunehmendem centralen Gefässdrucke (Blutdruck) währt die Durchströmung des Gehirnes bis zu einer gewissen Grenze. Diese Grenze ist dadurch gegeben, dass die Druckwerthe innerhalb und ausserhalb der Hirnvenenwand, also der intravenöse Druck und der Druck des Liquor cerebrospinalis, nicht in gleicher Weise anwachsen. Dies führt, wenn die Differenz schliesslich zu Gunsten des Liquors positiv wird, zu rhythmischen Compressionen der Venenwand, resp. zu rhythmischen Verschlüssen der Lumina. Damit kommt eine Verringerung der Ausflussmenge zu Stande. Das physikalische Experiment weist also einen erheblichen Einfluss des Liquors auf den Hirnkreislauf nach. Denn jenseits einer gewissen Grenze erzeugt ein wachsender centraler Gefässdruck im Modellversuch keine wachsende Beschleunigung des Hirnkreislaufes, sondern,

1) Archiv f. pathol. Anat. Bd. CXXII. 1890.

2) Experimentelle Beiträge zur Lehre von der Blutcirculation in der Schädelrückgratshöhle, Festschr. f. L. A. Büchner. München 1892.

dank der Wirkung der die Gefässe umspülenden Flüssigkeit, eine zunehmende Verminderung der Durchflussmenge.

Aber der Thierversuch giebt den Rechnungen ebenso wie den physikalischen Experimenten Unrecht.

Wir berichten im Folgenden über Thierversuche, welche wir nach zweierlei Richtungen hin unternommen haben, erstens um zu erfahren, in welcher Weise eine nicht allzu hohe Blutdrucksteigerung auf den Kreislauf des Gehirnes wirkt, und welchen Unterschied es ausmacht, ob der Subarachnoidalraum intact oder eröffnet ist, ob also der Liquordruck bestehen kann, oder ob er wegfällt; zweitens aber haben wir jene Bedingungen zu schaffen gesucht, unter welchen eine Blutdrucksteigerung — nach der Ansicht der Autoren — nicht mehr eine Vermehrung, sondern eine Verminderung des Hirnblutstromes erzeugt.

Um die erste Frage zu entscheiden, haben wir folgenden Weg eingeschlagen. Wir banden bei den curarisirten Versuchsthieren (durchwegs Hunden von ziemlicher Grösse) eine Canüle in den peripheren Ast der Vena jug. ext. endständig ein, nachdem wir zuvor alle Aeste dieses Venenstammes, mit einziger Ausnahme der Hirnvene, ligirt hatten. Wir bedienten uns dabei der Methode von Gärtner und Wagner[1]). Die Canüle leitete das Blut nach aussen, und die fallenden Blutstropfen wurden automatisch auf dem Papiere des Kymographions verzeichnet, welches gleichzeitig die Zeit und den aus der Art. crur. gemessenen Blutdruck (Hg-Manometer) registrirte. Die Blutdrucksteigerungen riefen wir in der Regel durch Reizung der peripheren Splanchnicusstümpfe hervor, welche wir oberhalb des Zwerchfelles mit Reizgebern montirt hatten. Selbstverständlich wurden nur solche Versuche verwerthet, bei welchen die Autopsie die richtige Ligirung aller Nebenäste der Vene ergeben hatte.

Ein auf diese Weise ausgeführter Versuch ergab folgendes Resultat:

Bei einem mittleren Blutdrucke von 125—130 mm Hg fallen in einer willkürlich gewählten Zeiteinheit 9 Tropfen Blutes aus der Hirnvene. Die faradische Reizung der Nn. Splanchnici erhöht den Blutdruck auf 180 mm Hg, der sich sofort nach der Reizung eine kurze Zeit lang auf einer Höhe von 160 mm Hg erhält. Unterdessen verzeichnet das Kymographion 14 Tropfen in dem gleichen Zeitraume. Es entspricht also einer Blutdrucksteigerung von 130 auf 160 bis 180 eine Vermehrung der Tropfenzahl von 9 auf 14. Diese Vergrösserung der aus der Hirnvene in der Zeiteinheit fliessenden Blut-

---

1) Wiener med. Wochenschr. 1887.

menge ist wohl das sicherste Kriterium für die Beschleunigung des Blutstromes, welcher das Gehirn durchkreist. Und diese Beschleunigung ist aufgetreten, trotzdem die Hüllen des Subarchnoidalraumes unversehrt waren; trotzdem, wie Knoll[1]) und andere unzweifelhaft nachgewiesen haben, der Liquordruck unter Einwirkung des erhöhten Blutdruckes ansehnlich ansteigt. Wir wiederholen nun an demselben Thiere den eben ausgeführten Versuch in sonst gleicher Weise, nur mit dem einen wesentlichen Unterschiede, dass wir vorerst die Möglichkeit eines Liquordruckanstieges durch Eröffnung und Offenhaltung der Membrana obturans ausschliessen. Wir zählen 11 Tropfen bei einem Blutdrucke von 150 mm Hg; der einfallende Splanchnicusreiz erhöht den Blutdruck auf 190—200 mm Hg, und die Zahl der im gleichen Zeitraume fallenden Tropfen auf 17.

Wir publiciren die folgenden Tabellen von zwei derartigen Versuchen aus einer Reihe von in gleicher Weise ausgeführten Experimenten, die stets analoge Resultate ergaben.

der Eröffnung des Liquor Raumes	Blutdruck (vor der Splanchnicusreizung)	Tropfenzahl (vor der Splanchnicusreizung)	Blutdruck (während und kurz nach der Splanchnicusreizung)	Tropfenzahl (während und kurz nach der Splanchnicusreizung)
vor	130	9	160—180	14
	145	9	170—185	15
nach	150	15	160—170	18
	155	17	190—200	27
	150	11	190—200	17

der Eröffnung des Subarachnoidalraumes	mittl. Blutdruck (vor der Splanchnicusreizung)	Tropfenzahl (vor der Splanchnicusreizung)	mittl. Blutdruck (während und kurz nach der Splanchnicusreizung)	Tropfenzahl (während und kurz nach der Splanchnicusreizung)	
vor	110—120	8	130—140	11	
	110—120	8	150—160	15	
	100—110	7	135—150	12	Vagi am Halse durchschnitten
nach	120—150	6	170—180	11	
	100—120	7	130—145	10	

Jede Blutdrucksteigerung hat also eine Fluxion zum Gehirne bewirkt, und diese Fluxion war nach der Eröffnung des Subarachnoidalraumes ungefähr die gleiche wie vor der Eröffnung desselben.

1) Sitz.-Ber. der kais. Acad. d. Wiss. Wien 1886.

Noch viel plastischer hat sich eine zweite Reihe von Versuchen gestaltet. Wir haben hier die arterielle Hyperaemie des Gehirnes nicht durch allgemeine Blutdrucksteigerung erreicht, sondern durch Reizung der vasodilatorischen Gefässnerven des Gehirnes. Nun ist freilich die Lehre von den Gefässnerven des Gehirnes noch nicht so weit vorgeschritten, dass es bereits gelungen wäre, einen Nervenstamm zu isoliren, dessen Reizung constant eine Hyperaemie des Organes erzeugte, wie wir es etwa bei der Speicheldrüse durch Reizung der Chorda tympani vermögen. Sondern die Reizung der centralen Stümpfe der Vago-Sympathici beim Hunde ergiebt, für den ersten Anschein wenigstens, ganz widersprechende Resultate. Man trifft manchmal auf einen vago-sympathischen Nervenstamm, dessen centrale Reizung die Tropfenfolge aus der isolirten Hirnvene mehr oder weniger verringert; in einem anderen Falle übt die Reizung des Nerven gar keinen wahrnehmbaren Einfluss aus; in einer dritten Reihe von Fällen tritt aber eine auffallende Beschleunigung der Tropfenfolge ein. Das sind die Fälle, welche sich für unsere Zwecke eignen.

Es würde nun hier, wo wir uns nur mit den mechanischen Bedingungen des Hirnkreislaufes beschäftigen wollen, zu weit führen, auf die Lehre von den Gefässnerven des Gehirnes näher einzugehen, und die Bedingungen erörtern zu wollen, unter welchen wir eine solche Beschleunigung zu erwarten haben. Es soll vorläufig genügen, zu wissen, dass wir auf einzelne Versuchsthiere stossen, bei welchen auf Reizung eines vago-sympathischen Stumpfes eine Hirnhyperaemie auftritt, welche so bedeutend werden kann, dass das Blut nicht mehr in einzelnen Tropfen aus der Cantüle fällt, sondern in continuirlichem Strome rinnt. Es ist auch hier, wie uns wiederholte Versuche bewiesen, augenscheinlich gleichgiltig, ob man den Subarachnoidalraum eröffnet hat oder nicht. Der Liquor cerebrospinalis lässt also sicherlich auch eine ganz bedeutende Hyperaemie des Gehirnes zu.

Aber die Autoren sprechen von einer Grenze, jenseits welcher eine weitere Zunahme des Gefässdruckes oder eine weitere Zunahme der activen Vasodilatation nicht mehr eine zunehmende Hyperaemie, sondern eine zunehmende Anaemie im Gefolge hat.

Auf welcher Höhe des Blutdruckes sollen wir aber diese Grenze suchen?

Offenbar wird man den Forderungen der Autoren am sichersten entsprechen, wenn man solche Versuchsbedingungen einführt, welche den Blutdruck des Thieres ad maximum erhöhen und die Gefässe

des Gehirnes ad maximum erweitern. Eine solche Versuchsbedingung ist aber die Vergiftung des Thieres mit Strychnin. Wir können bekanntlich durch kein anderes Mittel eine so enorme Blutdrucksteigerung erzielen, wie durch die Verabreichung einer entsprechenden Dosis dieses Giftes. Nun haben Gärtner und Wagner den Hirnblutstrom des mit Strychnin vergifteten Thieres gemessen und gefunden, dass eine so bedeutende Vermehrung eintritt, dass das Blut, welches vorher tropfenweise aus der Canüle gefallen ist, nach der Strychnininjection im Strahle fliesst.

Es könnte allerdings noch immer eingeworfen werden, dass der Liquor, wenn er auch nicht die „Hyperdiaemorrhysis cerebri" nach Geigel, d. i. die übermässige Blutdurchfluthung des Gehirnes, zu verhindern im Stande ist, doch in ihrer vollen Entfaltung zu schmälern vermag.

Aber wir haben den oben geschilderten Gärtner-Wagnerschen Versuch wiederholt, u. z. sowohl bei intacten, als bei eröffneten Hüllen (Membrana obturans) des Subarachnoidalraumes und konnten eines wesentlichen Unterschiedes auch bei den mit Strychnin vergifteten Thieren niemals gewahr werden.

Wir haben also in keinem unserer zahlreichen Thierversuche den von den Autoren supponirten Einfluss des Liquor cerebrospinalis wahrnehmen können. Es liegt daher die Annahme nahe, dass in den Praemissen der Autoren gewisse Fehler unterlaufen sind. Solche wurden Geigel schon durch Benno Lewy nachgewiesen. Uns will aber scheinen, dass beide Autoren in einem Punkte irren. Es schwebt nämlich beiden unter dem Begriffe „spastische Contraction der Arterien" die Verkürzung der Ringmuskelfasern der Gefässwand als allein wirksames Agens vor, während die Unveränderlichkeit des Lumens der Capillargefässe geradezu eine Voraussetzung ihrer Lehren bildet. Nun müssen wir uns aber über jene Vorgänge, welche man als Gefässcontraction, resp. Dilatation anspricht, eine wesentlich andere Vorstellung bilden. Es ist schon sehr lange her, dass Stricker gezeigt, dass auch die Capillaren „contractil" seien, dass die sogenannte Contraction in einer Verbreiterung der Wand bis zum Verschwinden des Lumens, die Dilatation hingegen in einer Verdünnung der Wände bestehe, und dass diese Verengerung, resp. Erweiterung der Capillar-Lumina überall dort im Spiele sei, wo ein Gefässgebiet durch einen Reiz zur Anaemie, beziehungsweise Hyperaemie angeregt wird. Das haben aber Geigel und Benno Lewy vergessen.

Des weiteren ist von Cramer[1]) der Nachweis erbracht worden,

1) Inaug.-Diss. Dorpat.

dass unter verschiedenen Bedingungen der Hirnvenendruck ansteigt. Die Bedingungen hierzu decken sich in der Regel mit jenen, unter welchen wir einen vermehrten Ausfluss aus der Hirnvene entstehen sehen. Diese Drucksteigerung hat B. Lewy unberücksichtigt gelassen, da er unter ganz ähnlichen Verhältnissen ein Gleichbleiben des Venendruckes voraussetzt.

Endlich ist, wie wir gesehen haben, der Hirnvenenblutstrom bei wachsendem Blutdrucke und Hirnhyperaemie einer bedeutenden Beschleunigung fähig. Es wird sich also wohl auch die Annahme ausschliessen lassen, dass jener Zustand der Venenwand hervorgerufen wird, welchen Grashey als „Vibration" bezeichnet hat. Denn die Vibrationen hätten die Ausflussmenge verringert.

Aus dem Fehlen der Vibrationen können wir aber einen sicheren Schluss ziehen: Der Druck des Liquors erhebt sich unter den von uns geprüften Bedingungen nicht über den intravenösen. Bei den von uns eingetragenen Versuchsbedingungen hatten wir aber mit solchen Steigerungen des Liquordruckes zu thun, welche dem Gefässsystem des Gehirnes ihren Ursprung verdanken, und die wir daher als „angiogene" bezeichnen wollen; demnach würde unser Schluss lauten: „Eine angiogene Liquordrucksteigerung erhebt sich nicht über die gleichzeitige intravenöse".

Es scheint uns, dass wir die ursächlichen Momente hierfür aus den Ergebnissen der Grashey'schen Versuche direct ableiten können.

Zunächst mag die Wanddickendifferenz bei Arterien und Venen eine gewisse Rolle spielen. Denn je mehr die Arterienwand bei wachsendem Innendrucke schon gedehnt worden ist, umsomehr verliert sie an Dehnbarkeit, desto mehr wird sie selbst zum Tragen des Innendruckes herangezogen werden. Sie wird also auch umsoweniger Druck an die Umgebung, d. i. an den sie allseitig umspülenden Liquor abgeben. Die Folge davon ist, dass der Liquordruck bei wachsendem centralen Gefässdrucke um so mehr aufhört, vom arteriellen Drucke beeinflusst zu werden. Hingegen sind die Venen, mit ihren grösseren Lumen und ihrer dünneren Wand viel eher befähigt, von ihrem Innendrucke einen aliquoten Antheil auf ihre Umgebung zu übertragen, umsomehr da ihr Innendruck bei Steigerung des Blutdruckes erwiesener Maassen erheblich ansteigt. Weiter geht aus Grashey's Untersuchungen hervor, dass die Vibrationen sofort schwinden, wenn das intracranielle Venenrohr extracraniell verlängert wird. Nun hat aber das Blut, das die Hirnvene eben verlassen hat und in die Sinus eingetreten ist, noch einen relativ weiten Weg bis

zur Wurzel der Anonyma zurückzulegen. Je weiter nun dieser Weg ist, umso höher ist der intravenöse Druck an der Grenze zwischen Vene und Sinus. Beide Momente mögen wohl zusammenwirken, die arterielle Druckgrenze, bei welcher Vibrationen der Venenwand entstehen könnten, so weit hinaufzuschieben, dass sie der Blutdruck eines mit Strychnin vergifteten Thieres noch nicht erreicht, und dass daher de facto Vibrationen als nicht existirend angesehen werden können.

Hauptsächlich mag aber folgender Umstand in Betracht kommen. Grashey's Experimente lehren, dass die Vibrationen des Rohres, welches im Modellversuche die Stelle einer Hirnvene vertritt, sofort zum Schwinden gebracht werden können, wenn man den Ueberdruck des Liquors aufhebt, indem man das äussere, starre Gehäuse eröffnet, das den Subarachnoidalraum einschliesst. Es scheint uns nun der Modellversuch nach Eröffnung dieses starren Gehäuses die im Centralorgane des Nervensystems vorliegenden Verhältnisse eher nachzuahmen, als jener bei vollständig verschlossenem äusseren Gehäuse. Denn solche Oeffnungen, durch welche der Liquor den Subarachnoidalraum verlässt, sind in der That in grosser Menge aufgefunden worden.[1])

Wir dürfen also füglich den Einfluss des Liquor cerebrospinalis auf die Blutströmung in der Schädelkapsel sehr niedrig taxiren und die Auffassung vertreten, dass im Schädelinneren auch für einen aussergewöhnlichen Wechsel der Blutfülle Raum sei. Wir müssen auch Benno Lewy recht geben, der darauf verweist, dass die Eröffnung der Schädelhöhle beim lebenden Menschen oder Thiere, die Entfernung eines beliebig grossen Stückes der knöchernen Schädelwand ein für die Function des Gehirnes vollständig gleichgiltiger Eingriff sei, und dass demnach die Regulierung der Blutzufuhr zum Gehirne im wesentlichen nach denselben Gesetzen erfolgen müsse, wie sonst im Körper.

Aber ganz anders liegen die Verhältnisse, wenn der Druck der Cerebrospinalflüssigkeit steigt, nicht durch den Antheil des Blutdruckes, der ihm von den Gefässen übertragen wird, sondern aus anderen Ursachen. So ist von uns[2]) eine sehr beträchtliche Verminderung der aus dem Subarachnoidalraume in der Zeiteinheit zur Resorption gelangenden Flüssigkeitsmengen nachgewiesen worden, wenn ein raumbeschränkender Herd auf die Hemisphären drückt. Klinisch

---

1) Vergl. Reiner u. Schnitzler, Ueber die Abflusswege des Liqu. cerebrospin. Fragmente a. d. Geb. d. exp. Path. Wien 1894.

2) Wiener med. Blätter 1895. Nr. 20.

ist eine Steigerung des Liquordruckes bei meningealer Reizung und bei Hirnoedem nachgewiesen. Wenn solche Momente wirksam sind, dann sind die Bedingungen gegeben, welche Grashey zum Zustandekommen der Vibrationen und damit zur Behinderung des Kreislaufes voraussetzt.

Dass dem Liquor cerebrospinalis für manche pathologischen Zustände des Gehirnes nicht die früher angenommene Bedeutung zukommen dürfte, ist aus mehreren Arbeiten [1]) der letzten Jahre mehr oder weniger deutlich hervorgegangen. Dass die Rolle des Liquor cerebrospinalis bei der Blutcirculation im Gehirne auch unter physiologischen Verhältnissen keine sehr bedeutungsvolle sein kann, glauben wir auf Grund unserer oben erwähnten Versuche annehmen zu dürfen. [2])

1) Vgl. die Arbeiten über Hirndruck von Deucher (Deutsche Zeitschr. für Chirurgie 1893) und Reiner und Schnitzler (Wiener med. Blätter 1895).

2) Ueber die Resultate der hier berichteten Untersuchungen hat der eine von uns (Schnitzler) schon auf dem 25. Chirurgen-Congress — Mai 1886 — in der Discussion kurze Mittheilung gemacht. Aus äusseren Gründen konnten wir das Manuscript erst im October 1896 der Redaction übersenden.

XVIII.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Bonn.

Die Reduction der Arsensäure durch Organsäfte.

Von

C. Binz.

Das Ergebniss der vorhergehenden[1]) Untersuchungsreihe war: *„Arsenige Säure in schwach alkalischer Lösung wird unter dem Einflusse des frischen Saftes des Dünndarmes, der Milz und besonders der Leber in beträchtlicher Menge zu Arsensäure oxydirt."*

Es wurde damit von Neuem bestätigt, was ich und H. Schulz früher bereits gezeigt hatten. Auch das, was wir hinsichtlich des umgekehrten Vorganges, der Reduction der Arsensäure, gefunden hatten, wollte ich einer erneuten Prüfung und Erweiterung unterziehen. Ich unternahm das gemeinschaftlich mit Dr. C. Laar und gebe hier unsere bisherigen Resultate.

1. Versuch.

Ochsenblut 150 ccm defibrinirt, mit 15 ccm $^{2}/_{10}$-Normalnatriumarseniatlösung $=$ 0,345 As_2O_5 versetzt und 24 Stunden bei Körperwärme digerirt. Dialyse unter Zusatz von etwas Essigsäure 48 Stunden. Nach deren Ablauf war kein Fäulnissgeruch wahrzunehmen.

Direct ausgefällt, stark sauer
und in Eiskühlung, 23 mg As_2S_3
$=$ 18,5 As_2O_3 $=$ 21,5 As_2O_5
Aus dem Filtrat 263 mg As_2S_5 $=$ 195,6 As_2O_5
zusammen 217,1 As_2O_5 $=$ 62,9 Proc. dialysirt.

Es wurden mithin reducirt 6,2 Proc. der angewandten Menge und 9,9 Proc. des dialysirten Antheiles.

2. Versuch.

Kalbsblut 150 ccm defibrinirt und ebenso wie im vorigen Versuche behandelt, nur unter starkem Zusatze von Chloroform dialysirt, um die Fäulniss zu verhüten.

---

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXVI. S. 275.

Direct ausgefällt 7,2 mg As_2S_3 = 5,8 As_2O_3 = 6,7 As_2O_5. Das entspricht **1,9** Proc. reducirter Arsensäure von der angewandten Menge.

3. Versuch.

Kaninchenleber 104 g, ganz frisch in der Maschine zerkleinert, angerührt mit 50 ccm Wasser, digerirt $5\frac{1}{2}$ Stunden bei Blutwärme mit 10 ccm der Natriumarseniatlösung = 0,230 As_2O_5. Dialyse[1]) unter Zusatz von Essigsäure bis zum stark sauren Geruch in einem kühlen Raum während 40 Stunden.

Direct ausgefällt 110,2 mg As_2S_3
= 88,7 As_2O_3 = 103,0 As_2O_5
Aus dem Filtrat 40,2 As_2S_5 = 29,8 As_2O_5
zusammen 132,8 As_2O_5 = 57,7 Proc. dialysirt.

Es wurden reducirt **44,8** Proc. der angewandten Menge Arsensäure und **77,6** Proc. des dialysirten Antheiles.

4. Versuch.

Kaninchenleber 80 g, wie vorher zerkleinert und unter Zusatz von 1 g in Weingeist gelöstem Thymol zum Abhalten der Fäulniss mit 50 ccm Wasser und 10 ccm Natriumarseniatlösung = 0,230 As_2O_5 durch 6 Stunden digerirt. Dialyse in Brütschrank 21 Stunden.

Direct ausgefällt 27,4 mg As_2S_3
= 22,1 As_2O_3 = 25,6 As_2O_5
Aus dem Filtrat 194,3 As_2S_5 = 144,2 As_2O_5
zusammen 169,8 As_2O_5 = 73,8 Proc. dialysirt.

Es wurden reducirt **11,1** Proc. der angewandten Menge und **15,1** Proc. des dialysirten Antheiles.

5. Versuch.

Kaninchenleber 130 g, wie bisher. Zusatz von 60 ccm Wasser und von 1,25 g zerriebenem Thymol. Sodann 10 ccm Natriumarseniatlösung. Der Brei mit Kohlensäure gesättigt und 6 Stunden digerirt. Dialyse bei Körperwärme durch 24 Stunden.

In den vorigen Versuchen hatte der Brei eine sauere Reaction angenommen; diesmal wurde er, um die Reduction bei den verschiedensten Zuständen zu untersuchen, durch Beigabe von Natriumbicarbonat schwach alkalisch gehalten, gleichzeitig einige Male Kohlensäure in die Dialysatorglocke eingeleitet und der Brei damit gemischt.

Direct ausgefällt 86,1 mg As_2S_3
= 69,3 As_2O_3 = 80,5 As_2O_5
Aus dem Filtrat 87,4 As_2S_3 = 64,8 As_2O_5
zusammen 145,3 As_2O_5 = 63,2 Proc. dialysirt.

Es wurden reducirt **35,0** Proc. der angewandten Menge und **55,4** Proc. des dialysirten Antheiles.

---

1) Als Dialysatoren wurden zuletzt immer die von Beckmann, Zeitschrift f. analyt. Chemie 1896. Bd. XXXV. S. 269, angegebenen sehr bequemen Pergamentpapier-Faltenfilter benutzt.

6. Versuch.

Kaninchenleber, wie immer dem soeben durch Verbluten getödteten Thier entnommen, wurde nur grob mit der Scheere zerschnitten, in eine körperwarme Mischung von 5 ccm der Natriumarseniatlösung und 50 ccm Wasser eingetragen und damit eine Stunde digerirt. Dann wurde rasch abfiltrirt, das Filtrat mit starker Salzsäure versetzt, der dadurch entstandene Niederschlag abfiltrirt, das ziemlich klare Filtrat mit Natriumbicarbonat eben übersättigt und dann 24 Stunden lang gegen die dreifache Menge Aussenwasser dialysirt. Das mit Salzsäure vermischte Dialysat gab mit Schwefelwasserstoff in Eiskühlung einen allerdings nur geringen Niederschlag, der aber, auf dem Filter gesammelt, die volle Orangefarbe des Arsentrisulfides, mithin eine stattgefundene Reduction von Arsensäure zu arseniger Säure, deutlich darbot.

7. Versuch.

Ganz dasselbe Ergebniss hatte ein ebenso angestellter zweiter Versuch, worin die Dialyse fortblieb, und der Schwefelwasserstoff direct in das salzsaure Filtrat eingeleitet wurde.

Diese beiden Versuche sollten Folgendes darthun:

1. Die Reduction geschah auch unter wenig günstigen Umständen, d. h. bei geringer Zerkleinerung der Leber und bei kurzer Einwirkung. Sie geschah 2. ohne dass die Möglichkeit von Fäulniss vorhanden war.

Auf den letzten Punkt hatten wir schon in den vorigen Versuchen geachtet und die Fäulniss abgehalten. In diesen beiden geschah dies mit besonderer Vorsicht.

Es wurde nun dazu geschritten, den frischen Harn eines Thieres, das Arsen als Trioxyd oder Pentoxyd aufgenommen hatte, auf etwaige Aenderung der Oxyde zu untersuchen. Auf das Missliche solcher Untersuchung ist schon in der ersten Arbeit über unser Thema hingewiesen[1]). Die Menge der beiden Arsenverbindungen, die man verfüttern kann, sind wegen ihrer Giftigkeit sehr gering; der Harn scheidet das Arsen nur langsam und spärlich aus; und das höchst complicirte Gemenge, das wir Harn nennen, ist vielleicht für sich selbst im Stande, eine Veränderung, besonders eine Reduction, zu veranlassen.

Am meisten Aussicht, auf diesem Wege eine Ausbeute zu erreichen, gab noch die Arsensäure, weil sie dem Thier in grösserer Gabe beigebracht werden kann als die arsenige Säure. Es wurde deshalb mit ihr begonnen.

8. Versuch.

Kaninchen von 1890 g bekam in 14 Tagen 10 subcutane Einspritzungen von 0,2—0,4 und schliesslich 0,6 ccm der Natriumarseniatlösung, entspre-

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 1879. Bd. XI. S. 212.

chend den aus der folgenden Uebersicht sich ergebenden Mengen Arsensäure:

4,6—4,6—9,2—4,6—4,6—4,6—9,2—9,2—9,2—13,8 mg Arsensäure, zusammen 73,6 mg.

Nach der 10. Einspritzung verendete das Thier. Die Section ergab nur leichte Anfänge von Gastroenteritis. Es war also eine directe Lähmung der Centren entstanden. Zur Untersuchung gelangten zwei Harnproben, die eine nach der 4. Einspritzung, die andere nach der 10., beide unter dem Siebe, worauf das Thier sass, reinlich aufgesammelt.

Die erste Probe betrug 42,5 ccm, war stark alkalisch. Sie wurde unter antiseptischen Maassregeln filtrirt und dialysirt und nach den bekannten Methoden [1]) auf arsenige Säure untersucht. Es fand sich gegen 0,1 mg davon. Die Menge der in den Harn übergegangenen Arsensäure war 1,1 mg.

Die zweite Probe betrug 52 ccm und reagirte auffallender Weise etwas sauer. Sie wurde ebenfalls unter Zusatz von Chlornatrium und unter Abkühlung gegen die doppelte Menge Aussenwasser 27 Stunden lang dialysirt. Das angesäuerte Dialysat gab mit Schwefelwasserstoff in Eiskühlung einen minimalen bräunlichen Niederschlag, der im Marsh-schen Apparat einen vielleicht 0,1 mg entsprechenden Spiegel lieferte. Aus dem Filtrat schied sich beim Stehen und weiteren Behandeln mit Schwefelwasserstoff in der Wärme ein grauröthlicher Niederschlag aus, der gleich war 0,3 mg Arsensäure. In dieser Harnprobe war also relativ mehr arsenige Säure enthalten als in der ersten.

9. Versuch.

Einem Hunde von 9890 g gaben wir in 19 Tagen mit dem Futter in langsamer Steigerung 145 Tropfen der Natriumarseniatlösung, entsprechend 0,285 g As_2O_5. Das Thier nahm dann kein Futter mehr, wozu die Arsenlösung, selbst in kleinster Menge, zugemischt war. Die nun zur Untersuchung gelangende sauer reagirende Harnprobe maass 75 ccm. Sie wurde unter starkem Zusatz von Kochsalz und unter Abkühlung durch 24 Stunden dialysirt und ergab bei weiterer Behandlung eine ganz geringe Spur arseniger Säure. Das Filtrat gab eine stärkere Spur Arsensäure.

Aus diesem Versuche liess sich demnach nichts folgern; er rechtfertigte nur die Anfangs gegen diesen Gang der Untersuchung geäusserten Bedenken. Das allermeiste der einverleibten Menge von 0,285 g Arsensäure war entweder noch im Organismus des Hundes aufgespeichert oder war durch den Darm ausgeschieden.

Auch meine andere Vermuthung bestätigte sich, dass nämlich dem Harn allein eine reducirende Kraft gegenüber der Arsensäure zukommen könne. Das ergibt sich aus dem

1) Graham-Otto-Michaelis, Anorganische Chemie. Bd. II. S. 520. — Fresenius, Qualitative Analyse. 1895. S. 453.

10. Versuch.

Kaninchenharn 70 ccm mit 2,25 ccm Natriumarseniatlösung = 0,052 As_2O_5 5 Stunden bei Blutwärme digerirt und gegen 200 ccm Aussenwasser dialysirt. Das mit Salzsäure versetzte Dialysat gab mit Schwefelwasserstoff in der Kälte in 1 Stunde eine allerdings nur minimale unwägbare Abscheidung. Sie war auf dem Filter schmutzig braun, gab aber einen deutlichen Arsenspiegel.

11. Versuch.

Kaninchenharn 50 ccm, auf Kochsalz aufgefangen, mit 0,25 ccm Natriumarseniatlösung = 0,006 As_2O_5 ohne vorherige Digestion während 28 Stunden gegen die doppelte Menge Aussenwasser nur dialysirt. Das mit Salzsäure vermischte Dialysat gab mit Schwefelwasserstoff in der Kälte innerhalb 45 Minuten eine deutliche, feinflockige Abscheidung von Arsentrisulfid, die freilich zum Wägen zu gering war.

Besonders der 10. Versuch, worin die quantitativen Bedingungen für das Auffinden des Reductionsproductes sehr günstig waren, zeigt, dass die reducirende Kraft des ungefaulten Kaninchenharnes auf Arsensäure sehr gering ist. Vergleicht man das mit dem Erfolg beim Durchgange der Arsensäure durch den Körper, so erhellt, dass die Reduction hier relativ stärker war.

Die Leber gibt an Wasser Traubenzucker ab, der beim Liegen beständig zunimmt. Da nun bei den Versuchen mit der Leber und dem Darm möglicher Weise die Anwesenheit von Zucker die Ursache der starken Reduction sein konnte, so wurde das in Versuch 12 und 13 eigens geprüft. Es ergab sich, dass Natriumarseniat durch Traubenzucker unter den hier geltenden Verhältnissen nicht reducirt wird. Ebenso ergab ein Controlversuch, dass Gegenwart von Traubenzucker nicht etwa die Fällung von arseniger Säure durch Schwefelwasserstoff verhindert.

Es schien von Interesse, die etwaige Fähigkeit der Musculatur zum Reduciren der Arsensäure zu untersuchen.

14. Versuch.

Der Oberschenkel eines Kaninchens wurde durch einen fest angelegten Gummischlauch und die Hauptgefässe ausserdem noch durch anhaltenden Fingerdruck comprimirt, dann 4,5 ccm Natriumarseniatlösung langsam in die Tiefe der Muskeln des Unterschenkels eingespritzt. Nach 27 Minuten wurde das Thier durch Chloroform getödtet.

Die Muskelpartie war von der eingespritzten Flüssigkeit prall gespannt wie zu Anfang. Das Gewebe wurde mit der Scheere zerschnitten und mit kaltem Wasser ausgezogen. Der Auszug wurde filtrirt, das rothe trübe Filtrat mit Salzsäure versetzt, der dadurch entstandene braune flockige Niederschlag abfiltrirt und das farblose Filtrat unter Eisküh-

lung mit Schwefelwasserstoff behandelt. Keine Ausfällung von Arsentrisulfid.

Die Muskelsubstanz hatte also unter den angegebenen Verhältnissen keine Arsensäure reducirt.

Dass der Saft des Dünndarmes die Oxydation der arsenigen Säure zu Arsensäure jedesmal prompt vollzieht, habe ich in der vorigen Abhandlung des Näheren beschrieben. Früher schon hatten wir auch die Reduction der Arsensäure beim Aufenthalt im Dünndarm nachgewiesen. Das geschah von Neuem im Folgenden.

15. Versuch.

Er wurde an einem kräftigen ätherisirten Kaninchen so ausgeführt, wie ich früher mitgetheilt habe; nur wurden, um die Aufsaugung der Lösung im Darm möglichst zu hindern, die Gefässe des Darmstückes mitabgebunden. Der Darminhalt war vorher durch sanftes Ausstreichen möglichst entfernt. 20 ccm Lösung = 0,460 As_2O_5 eingespritzt. Das Thier nach 1 Stunde 25 Minuten durch Chloroform getödtet. Die Darmschlinge war 35 cm lang, zeigte sich aber, da die Lösung nicht überall hin vertheilt war, nur zur Hälfte entzündet. Der Inhalt wurde sogleich mit Salzsäure übersättigt und dann gegen die $4\frac{1}{2}$fache Menge Aussenwasser 40 Stunden dialysirt. Das mit weiterer Menge Salzsäure vermischte Dialysat gab mit Schwefelwasserstoff in Eiskühlung in 1 Stunde eine geringe Abscheidung von schmutzig gefärbtem Arsentrisulfid; das Filtrat davon setzte beim Stehen einen starken Niederschlag von Pentasulfid ab. Quantitativ wurde das Trisulfid bestimmt:

$$7{,}3 \text{ mg } As_2S_3 = 5{,}9\ As_2O_3 = 6{,}8\ As_2O_5.$$

Von der angewandten und dialysirten Arsensäure wurden durch den lebenden Darm in 85 Minuten reducirt **1,5** Proc.

16. Versuch.

Starkes Kaninchen. Eingespritzt 10 ccm Natriumarseniatlösung = 0,230 Arsensäure; im Uebrigen alles wie vorher. Das Darmstück war 35 cm lang und überall entzündet. Der Inhalt wurde sogleich mit Salzsäure versetzt, filtrirt, das Filtrat diesmal mit Natriumbicarbonat eben übersättigt und nun (statt das vorige Mal sauer, jetzt leicht alkalisch reagirend) gegen die vierfache Menge Aussenwasser 45 Stunden lang dialysirt. Weiter behandelt wie im vorigen Versuche gab es:

$$2{,}6 \text{ mg } As_2S_3 = 2{,}1\ As_2O_3 = 2{,}4\ As_2O_5.$$

Von der angewandten und durch den Dialysator hindurchgegangenen Arsensäure wurden im lebenden Darm reducirt **1,0** Proc.

Während der Drucklegung wurde der unter 12 und 13 erwähnte Versuch auch mit Glykogen angestellt. Gemäss den von ihm bekannten Eigenschaften war von vorneherein nicht wahrscheinlich, dass es die Reduction der Arsensäure zu Stande bringen würde, allein der Sicherheit halber erschien die Prüfung dieser Frage doch erwünscht. Sie wurde genau so angestellt wie mit dem Traubenzucker

und ergab auch für das Glykogen ebenso wenig eine Reduction der Arsensäure wie für jenen.

Als Hauptergebniss der mitgetheilten Versuche gewannen wir somit die Bestätigung, dass frische Theile des Organismus, besonders stark die Leber, ferner der lebende Dünndarm, reducirend auf Arsensäure wirken.

Aufs Neue haben wir gefunden, dass beide Organe in ganz entgegengesetzter Weise reagiren können: auf arsenige Säure oxydirend, auf Arsensäure reducirend.

Mittlerweile hat Professor D. Vitali in Bologna im Anschluss an die von mir und H. Schulz von 1879—1883 in diesem Archive veröffentlichten Versuche die Frage geprüft, ob die arsenige Säure auch beim Durchgehen durch den Organismus oxydirt werde, und hat sie in unserem Sinne beantwortet [1]). Er sagt:

„Das Arsenigsäureanhydrid wird im Organismus (des Hundes und des Menschen) zum grössten Theil in Arsensäure umgewandelt, die dann vom Harn als arsensaures Salz ausgeschieden wird."

Die Inangriffnahme desselben Gegenstandes, und zwar sogleich beim Menschen, wird unsere nächste Aufgabe sein.

---

1) Bollettino chimico-farmaceutico. Mailand 1893. p. 136 und 1896. p. 33.

XIX.

Ueber Bewegungsstörungen nach centripetaler Lähmung.

Erste Mittheilung.

Von

Dr. H. E. Hering,
Privatdocent und Assistent für experimentelle Pathologie in Prag.

(Mit 3 Abbildungen.)

Der Umstand, dass noch keine einwandfreie Erklärung für die Ataxie bei der Tabes existirt, veranlasste mich, das Studium der schon 1893 beobachteten Bewegungsstörungen, welche bei Fröschen nach Durchschneidung der hinteren Wurzeln auftreten, wieder aufzunehmen, umsomehr, als ich fand, dass dieselben noch nicht sehr eingehend untersucht worden sind, und dass besonders ein charakteristisches Phänomen, das für Physiologen wie Pathologen ein gleiches Interesse bietet, noch gar nicht beschrieben worden ist. Beobachtungen über derartig operirte Frösche sind schon in Kürze von Stilling[1])*) (1842) und ausführlicher von Claude-Bernard[2]) (1858) beschrieben worden, doch wurden seit dieser Zeit, mit Ausnahme von Leyden[3]) (1863) und Cyon[4]) (1867), die beide wesentlich neue Beobachtungen nicht hinzufügten, keine Mittheilungen über diesen speciellen Gegenstand, soweit mir bekannt ist, veröffentlicht.

Bevor ich an die Darstellung meiner Ergebnisse gehe, möchte ich noch nach einer Richtung hin einige Worte über die Bezeichnung der Bewegungen sagen. Es muss immer wieder betont werden, dass der Beobachter, sofern er objectiv bleiben will, die Bewegungen des beobachteten Individuums nicht nach dem inneren, sogenannten psychischen und aus den Bewegungen des Individuums erst erschlossenen Vorgang bezeichnen sollte, welch' letzteren er in Wirklichkeit nur supponirt, indem er ihn von sich, dem Subject, auf das Object überträgt.

Bekanntlich ist es eine ganz allgemein verbreitete menschliche Eigenschaft, solche Suppositionen (Hypothesen) zu machen, aber nicht

*) Die kleinen Zahlen beziehen sich auf das am Schlusse der Arbeit befindliche Literaturverzeichniss.

Alle sind sich dessen bewusst, dass es thatsächlich eine Hypothese ist, von einem anderen Individuum zu sagen, dass es etwas empfindet.

Wenn wir auch im praktischen Leben beständig mit dieser Hypothese rechnen, so erscheint es doch in der Wissenschaft unbedingt nöthig, immer einen scharfen Unterschied zu machen zwischen den beobachteten Bewegungen des lebenden Objectes und den demselben supponirten Empfindungen, welche die Bewegungen veranlasst oder begleitet haben sollen. So hat z. B. der Ausdruck „senso-motorisch" gewiss seine Berechtigung, indem ich weiss, dass mich Empfindungen zu Bewegungen veranlassen, aber der Ausdruck wäre besser zu vermeiden bei der Bezeichnung der Bewegung eines Anderen. Einen objectiven Ausdruck für das, was wir subjectiv Sensibilität nennen, habe ich vergeblich in der Literatur gesucht*). Der Mangel eines solchen Ausdruckes für den centripetal ablaufenden Vorgang beruht, wie ich glaube, z. Th. darauf, dass man sich gewöhnt hat, die Ausdrücke sensibel, Sensibilität etc. doppelsinnig anzuwenden, einmal um die Empfindung, das andere Mal um die Erregung damit zu bezeichnen, daher es kommt, dass man öfters nicht in der Lage ist, zu wissen, welchen Begriff der Autor mit dem Ausdruck verbunden hat.

Wir wissen, dass von den peripheren Endorganen der centripetalen Nerven ein Erregungsvorgang auf dem Wege der letzteren dem Centralorgan mitgetheilt wird, und können diese Eigenschaft Centripetalität nennen. (Für den centrifugalen Vorgang könnten wir den Ausdruck „Centrifugalität" gebrauchen, doch da wir den Namen „Motilität" besitzen, ist erstere Bezeichnung entbehrlich, wenn sie auch, im Anschluss an die Benennung der motorischen Nerven als centrifugale und im Gegensatz zu Centripetalität, nicht unpassend erscheint.)

Ich werde demgemäss von Störungen der Centripetalität sprechen, von einer gesteigerten und herabgesetzten C., von centripetaler Lähmung, wenn von den peripheren Endorganen der centripetalen Nerven dem Centralorgane keine Erregungen zugehen können u. s. w. — Die centripetale Lähmung wurde in den folgenden Versuchen immer dadurch herbeigeführt, dass die hinteren Wurzeln durchschnitten wurden.

---

*) Die Bezeichnung „Irritabilität" ist zwar ein Ausdruck objectiver Natur, allein er umfasst ganz allgemein die Eigenschaft der lebendigen Substanz auf einen Reiz mit einer Bewegung zu reagiren, während die vermittelst des Nervensystems und speciell auf dem Wege der centripetalen Nerven ausgelösten Bewegungen eine besondere Klasse der Reizbewegungen darstellt.

Stilling's Angaben über derartige Versuche lauten folgendermaassen:

„Hat man also einem Frosche nach geöffnetem Wirbelcanale die sämmtlichen hinteren Nervenwurzeln für beide Hinterpfoten (vier auf jeder Seite) durchgeschnitten, so sieht man, der Frosch bewegt sich nicht mehr gehörig fort, die Bewegungen der Hinterpfoten sind nicht gehörig geordnet, der Frosch fällt bald auf die eine, bald auf die andere Seite; wenn er hüpfen will, zieht er zwar die Hinterpfoten gehörig an den Leib und macht oft einen grossen Sprung mit grosser Kraft; aber sehr oft springt er in verticaler Richtung in die Höhe, wenn er vorwärts springen wollte. Legt man ihn auf den Rücken, oder fiel er durch seine eigenen, unpassenden Bewegungen auf den Rücken, so hält es ihm oft schwer, oft ist es ihm sogar unmöglich, sich wieder auf den Bauch in gehörige Lage zu setzen. Sitzt er ruhig, so kann man ihm ein oder beide Hinterbeine gerade ausstrecken, ohne dass er sie, bei dem nächstfolgenden Versuch, zu hüpfen, wieder anzieht, wodurch er einen Fehlsprung thut. Beim Vorwärtsgehen oder Kriechen wird oft ein Bein ausgestreckt, während das andere angezogen wird, ohne Harmonie in diesen Bewegungen, — so dass man sieht: es ist eine bedeutende Störung im Gehen und Hüpfen vorhanden, wenn gleich beide Hinterpfoten bedeutende Bewegungen zeigen. Auch wird man finden, dass die Muskeln dieser beiden Hinterpfoten auffallend schlaff sind, wenn der Frosch ruhig sitzt; sie haben offenbar ihren Tonus eingebüsst; und nur wenn der Frosch Bewegungen macht, so tritt während des Momentes der Bewegung der Tonus wieder hervor, um unmittelbar nachher wieder zu verschwinden.

Die hinteren Wurzeln haben folgende, sehr bedeutende Functionen:

1. Sie erhalten fortwährend den Tonus der Muskeln oder diejenige Action, wodurch auch in Zeiten der Ruhe eine stete Fertigkeit zu Bewegungen, eine stete Spannung der Muskelfasern unterhalten wird.

2. Die hinteren Nervenwurzeln vermitteln fortwährend das Gefühl vom Zustande der Muskeln selbst. Jede unpassende, unbequeme Lage des Muskels wird dadurch zum Bewusstsein gebracht und demzufolge durch den Willen oder die Reflexaction verbessert."

Claude-Bernard, der die Mittheilungen Stilling's offenbar nicht kannte, schreibt: „Wir werden sehen, dass der Verlust der Sensibilität in den Aeusserungen der Bewegung Störungen derselben mit sich bringt, auf die die Physiologen noch nicht ihre Aufmerk-

samkeit gelenkt haben, und die gleichwohl von grosser Bedeutung sind.“ Nach seiner Angabe haben die Muskeln auch sensibele Fasern, und es existirt ein Muskelsinn, der nothwendig ist, um die Coordination der Bewegungen zu sichern. Er hat die hinteren Wurzeln eines oder beider Hinterbeine oder aller vier Extremitäten durchschnitten. Von den Bewegungen derartig operirter Frösche gibt er an, dass sie „weniger klar, weniger präcis sind, als wenn die Sensibilität noch vorhanden ist. Die Glieder bewegen sich wie ohne Zweck, krampfhaft.“ Hielt er den Frosch, dem die hinteren Wurzeln eines Hinterbeines durchschnitten waren, am Rumpf zwischen zwei Fingern fest, so erhob der Frosch nur ein Bein, um den Finger zu entfernen. „Dies war das Bein, welches seine Sensibilität erhalten hatte, das andere bewegte sich wie ohne Zweck.“ Sind für beide Hinterbeine die hinteren Wurzeln durchschnitten, so zeigt sich die Bewegungsfähigkeit in diesen beiden Beinen viel mehr abgeschwächt, als bei einseitiger Durchschneidung. „Im Wasser sind die Schwimmbewegungen unregelmässig, auf der Erde kriecht das Thier irgendwie mit seinen Hinterbeinen und springt mit Schwierigkeit.“

Der Frosch, dem für alle vier Extremitäten die hinteren Wurzeln durchschnitten waren, bewegte sich im Wasser nicht spontan; reizte man ihn am Kopf, so machte er ungeordnete Bewegungen mit seinen vier Gliedern. Ein Frosch, dem alle vier Extremitäten abgehäutet waren, hatte nichts von der Behendigkeit seiner Bewegungen verloren, er schwamm wie gewöhnlich.

Operation und Versuchsthiere. Ueber die Art der Operation macht weder Stillung, noch Claude-Bernard eine Angabe. Ich habe fast alle Operationen unter Narkose (Aether) ausgeführt, was verschiedene Vortheile hat. Da man die Bewegungen studiren will, ist es nicht gut, die Thiere stark zu fesseln; dies ist aber nöthig, wenn man ohne Narkose operirt. Vollkommene Bewegungslosigkeit ist doch nicht zu erzielen, und die Bewegungen des Frosches, um sich loszureissen, können bei der Eröffnung des Rückgratkanales und bei der Aufsuchung und Durchschneidung der Wurzeln leicht zu unbeabsichtigten Nebenverletzungen führen. Die Frösche kann man so tief narkotisiren, dass auch die Athembewegungen aufhören; sobald nur das Herz weiterschlägt, erholen sich die Thiere jedesmal, wenn auch die Operation längere Zeit z. B. bis zu einer Stunde in Anspruch nimmt, wie bei der Durchschneidung aller hinteren Wurzeln. Auf den Hautschnitt in der Medianlinie folgten zwei Schnitte zu beiden Seiten der Dornfortsätze; die Musculatur wurde darauf durch einen sperrenden Doppelhaken lateralwärts gezogen und nun der

Wirbelkanal mit einer feinen Zange eröffnet; hat man einige Uebung, so genügt es, nur einen Wirbelbogen zu entfernen, um zu den Wurzeln für die hinteren Extremitäten zu gelangen. Auch gelingt es mit Schonung der grossen Vene, die Wurzeln aufzufinden, welche mit einem feinen Häkchen isolirt und darauf durchschnitten, aber nie herausgerissen wurden. Nach der Operation wurde erst die Muskelwunde und dann die Hautwunde durch Nähte geschlossen.

Zu den Versuchen benutzte ich sowohl R. temporaria wie R. esculenta. Da die eine von mir beobachtete, charakteristische Bewegungsstörung, welche bei R. esculenta nicht so auffallend ist, als bei R. temporaria, noch nicht beschrieben wurde, ist es mir wahrscheinlich, dass hauptsächlich R. esculenta von den früheren Autoren, die über die verwendete Froschart nichts angeben, benutzt wurde; dies ist auch aus dem Grunde anzunehmen, weil R. esculenta viel grösser wird, und die grossen Frösche wegen der leichteren Operation begreiflicher Weise bevorzugt werden. In Bezug auf das Studium der Bewegungen ist aber nach meiner Erfahrung R. temporaria der R. esculenta vorzuziehen; dies gilt hauptsächlich von den Bewegungen auf dem Lande, während beim Schwimmen dieser Unterschied nicht auffällig ist, was wohl damit zusammenhängt, dass R. esculenta ein Wasserfrosch, R. temporaria ein Grasfrosch ist. Die folgenden Beobachtungen erstrecken sich, sofern nicht ausdrücklich eine Froschart hervorgehoben ist, alle auf R. temporaria.

Folgen der Operation. Erwachen die Frösche aus der Narkose, so wird stets diejenige Extremität, deren hintere Wurzeln durchschnitten wurden, am spätesten bewegt; alle anderen Extremitäten sind schon an den Leib angezogen worden, nur die centripetal gelähmte noch nicht; dies ist auch der Fall, wenn man die Frösche ohne Narkose operirt; diese Bewegungslosigkeit ist von kurzer Dauer und wird wesentlich abgekürzt, wenn man den erwachten Frosch zu Bewegungen anregt. Das Beobachten der Bewegungsstörungen wurde immer erst am Tage nach der Operation vorgenommen; denn untersucht man die Frösche zu bald nach der Operation, so beobachtet man Störungen, die, wie die Folgezeit ergiebt, vorübergehender Natur und als directe Nachwirkungen der Narkose und der Operation aufzufassen sind. Stimulirt man z. B. die Frösche, sobald sie sich von der Narkose ein wenig erholt und die Extremitäten angezogen haben, so beobachtet man recht absonderliche Sprünge und Stellungsanomalien, die Frösche überschlagen sich und machen den Eindruck des Berauschtseins. Am anderen Tage bemerkt man nichts mehr von diesen confusen Bewegungen; die nun zu beobachtenden Bewegungs-

störungen bleiben auch die folgenden Tage in gleicher Weise bestehen, sofern nicht secundäre pathologische Vorgänge den Frosch schädigen. Ich habe 3 Wochen und länger nach der Operation die gleichen Störungen gesehen, wie am Tage nach der Durchschneidung der Wurzeln. Dies war im Herbst und in den Monaten Januar, Februar, März der Fall. Im Sommer erhalten sich die Frösche nach operativem Eingreifen weniger gut. In den späteren Tagen (8 bis 14 Tage) nach der Operation treten hie und da auch Erscheinungen auf, die die Folge einer Erkrankung des Rückenmarkes sind, meistens mit Beugekrämpfen in den beiden hinteren Extremitäten beginnen und zu allgemeinem Tetanus führen.

Verhalten der Frösche nach Durchschneidung der hinteren Wurzeln (7., 8., 9. und 10.) einer hinteren Extremität.

Tritt man am Tage nach der Operation an das Gefäss heran, in dem der operirte Frosch sich befindet, und sieht der Frosch die herankommende Person, oder klopft man mit dem Finger an die Glaswand oder reizt den Frosch an irgend einer reactionsfähig gebliebenen Stelle des Körpers leicht mechanisch, so bewegt derselbe sofort die centripetal gelähmte E., und zwar zieht er sie stärker an den Leib und hebt sie in die Höhe. Das andere Hinterbein bewegt sich hie und da auch ganz schwach mit, doch besteht hier die Bewegung nur in einem etwas stärkeren Anziehen. Noch auffallender ist jene Erscheinung, wenn beide hinteren Extremitäten centripetal gelähmt sind. Dieses Phänomen ist insofern paradox, als hier gerade diejenigen Theile des Körpers sich am lebhaftesten oder ausschliesslich bewegen, welche centripetal gelähmt sind, also nicht mehr von den peripheren Endorganen ihrer centripetalen Nerven aus reizbar sind und doch den reizbarsten Eindruck machen. Die centripetal gelähmte Extremität scheint sozusagen das Labilste am ganzen Frosch zu sein.

Sprung. Während man bei kleinen Sprüngen in Bezug auf die Richtung des Sprunges nichts Abnormes bemerken kann, sieht man bei grossen Sprüngen (die übrigens nie so weit sind, wie vor der Operation), dass der Frosch nach dem Sprunge schief zur ursprünglichen Sprungrichtung sitzt, und zwar so, dass der Kopf nach der Seite der centripetal gelähmten Extremität hin abgewichen ist. Man kann es auch so ausdrücken, dass der Frosch nach dem Sprunge mehr oder weniger quer zur Ausgangsstellung sitzt, wobei die centripetal gelähmte hintere Extremität immer dem Absprungsort näher liegt, als das andere normale Bein. Es kommt auch vor, aber eben-

falls nur bei grossen Sprüngen, dass die Frösche sich nach der normalen Seite hin überschlagen, was mit dem noch zu besprechenden, starken Heben der centripetal gelähmten Extremität zu Ende des Sprunges in Zusammenhang steht.

Um zu eruiren, worauf diese Querstellung beruht, habe ich normalen Fröschen entweder Oberschenkel, Unterschenkel und Fuss einer hinteren Extremität zusammengebunden oder einseitig die Sehne des Gastrocnemius durchschnitten oder eine ganze hintere Extremität amputirt. Alle diese Frösche zeigen auch diese Querstellung nach dem Sprung, die gelähmte Extremität liegt dem Absprungsort näher. Springen sie nach der ungelähmten Seite hin, so überschlagen sie sich leicht.

Diese Querstellung bei einseitig centripetal gelähmten Fröschen kann darauf beruhen, dass sie mit dieser Extremität sich schwächer abstossen. Es ist jedoch sehr schwer, darüber ein sicheres Urtheil zu gewinnen. Gewiss kommt zur Erklärung dieser Querstellung noch ein anderer Factor mit in Betracht, wenn er nicht vielleicht der allein ausschlaggebende ist. Die normalen Frösche bringen die Hinterbeine nach dem Abspringen in der Weise wieder zur Sitzstellung, dass das Hinterbein, einen Bogen nach aussen beschreibend, angezogen wird. Fällt nun auf einer Seite dieser Auswärtsbogen weg, so wird der Hinterkörper nach der Seite des anderen, diesen Bogen beschreibenden Hinterbeines mitgerissen, so dass jene Querstellung daraus resultirt. Nun sieht man in der That das centripetal gelähmte Bein diese Auswärtsbewegung nicht oder nur in schwächerem Maasse ausführen, so dass wirklich dieser Umstand maassgebend sein kann.

Da die Erscheinung der Querstellung, wie gesagt, nicht constant nach jedem Sprunge, wenn auch bei jedem Frosch zu sehen ist, wohl eben deswegen, weil mehrere Factoren (grösserer Sprung, schwächerer, einseitiger Abstoss, Seitwärtsschleuderung durch die normale Extremität), darauf Einfluss nehmen, will ich mich mit der Erwähnung der möglichen Ursachen begnügen.

Wenn auch prinzipiell Streckung und Beugung der centripetal gelähmten Extremität erfolgt, woraus hervorgeht, dass hierzu die Integrität jener centripetalen Nerven nicht erforderlich ist, so kommen doch Abweichungen von der Norm bei beiden Phasen der Bewegung vor. Was die Streckung anbelangt, so scheint dieselbe von dem operirten Hinterbeine weniger kräftig ausgeführt zu werden, was nicht nur die Querstellung nach dem Sprunge vermuthen lässt, sondern auch die Thatsache wahrscheinlich macht, dass Frösche, denen

beide Hinterbeine centripetal gelähmt worden sind, nie so weit springen als vor der Operation, worauf ich noch zu sprechen komme. Ob beim Absprunge die Extremität ebenso ausgiebig in allen Gelenken gestreckt wird, wie die normale andere Extremität, ist schwierig zu entscheiden; jedenfalls habe ich gesehen, dass dies nicht immer in demselben Ausmaasse geschieht, wie an der Vergleichsextremität.

Was das Anziehen der Extremität nach dem Sprunge betrifft, um wieder in die Sitzstellung zu kommen, so sieht man deutlich, dass die centripetal gelähmte Extremität später in dieselbe gelangt, als die normale. Geht dieser Act langsam vor sich, so sieht man ihn in drei Absätzen erfolgen; das centripetal gelähmte Hinterbein wird erst angezogen, darauf unter noch stärkerer Beugung in die Höhe geschleudert und fällt sodann in die Sitzstellung. Bei schnellerer Ausführung dieses Actes verschmelzen die beiden erstgenannten Momente für das Auge in einen. Da also diese Extremität einen grösseren Weg zurücklegt, indem ihre Bewegung über das normale Maass hinausgeht, so könnte schon hierin der Grund liegen, dass sie später in die Sitzstellung gelangt; ob aber die Beugebewegung, abgesehen von dem intercurrirenden Hebephänomen, als solche langsamer erfolgt, als die der Vergleichsextremität, kann ich nicht sicher angeben. Es ist dabei, wie erwähnt, noch zu berücksichtigen, dass die centripetal gelähmte Extremität keinen oder keinen so deutlichen Bogen nach aussen beschreibt. — Obgleich man wohl im Stande ist, mit dem blossen Auge diesen Bewegungsvorgang bis zu einem gewissen Grade zu analysiren, so kann man doch nicht bei jedem Sprunge auf alle Phasen in gleicher Weise seine Aufmerksamkeit richten, sondern müsste dieselben photographisch aufnehmen. Dieses war ich bis jetzt nicht in der Lage zu thun, und daher habe ich mich auf vielfache Beobachtung beschränken müssen, die sich bezüglich dieser Arbeit auf weit über 100 Frösche erstreckt.

Beim Schwimmen werden öfters wie beim Springen beide Hinterbeine synchron gestreckt; doch rudern die einseitig operirten Frösche vorwiegend alternirend mit beiden Hinterbeinen, wobei das centripetal gelähmte Bein weniger intensiv benutzt wird. Man sieht dann dieses Bein nach jeder Streckung sich schwächer beugen, so dass die Beugung oft nur angedeutet ist, ja die Frösche rudern mitunter nur mit dem normalen Bein, das andere ganz gestreckt haltend; dies habe ich nur bei R. esculenta gesehen; fasst man dieses Bein an, so fühlt man, dass es nicht passiv nachgezogen wird, sondern sich in activer Streckung befindet. Hält man die Frösche

beim Schwimmen an der centripetal gelähmten Extremität, so ist der Widerstand, den sie leisten, viel geringer, als wenn man sie am normalen Bein hält.

Bezüglich der Angabe Claude-Bernard's, dass einseitig centripetal gelähmte Frösche, wenn man sie, am Rumpf mit zwei Fingern haltend, hochhebt, mit dem Hinterbein der operirten Seite nicht den Finger wegstossen, sondern dasselbe „wie ohne Zweck" bewegen, ist zu sagen, dass die Frösche oft diese Extremität überhaupt nicht heben, besonders wenn sie nicht ganz frisch sind; thun sie es aber, so führen sie die Bewegung entweder nicht ganz aus, indem nach einer schwachen Hebung das Bein wieder herabsinkt, oder es trifft bei vollkommen ausgeführter Bewegung das Bein auch den Finger. Während das normale Bein sich kräftig gegen den Finger stemmt, ist der von der centripetal gelähmten Pfote ausgeführte Druck meist ziemlich schwach, nur bei recht frischen Fröschen ist der Druck stärker. Die Pfote gleitet auch mitunter am Finger ab und fährt dann in unzweckmässig erscheinender Weise in der Luft herum. Nach ausgeführter Abwehrbewegung sinkt das Bein sehr bald wieder in die Ausgangsstellung zurück. Ich werde bei der Erwähnung der Wischbewegungen noch auf diesen Punkt zu sprechen kommen. Hier handelt es sich hauptsächlich nur darum, festzustellen, dass, entgegen der Angabe von Claude-Bernard, die Abwehrbewegung im Princip thatsächlich erfolgt, wenn es auch nicht immer dazu kommt, und das Abwehren auch nicht so kräftig geschieht.

Was die Lagerung des centripetal gelähmten Hinterbeines betrifft, so kann dieselbe nahezu normal sein; ich sage nahezu, denn, wie man aus nebenstehender, nach einer Photographie entworfenen Figur 1 ersieht, ist das Bein mehr, ich möchte sagen, zusammengeklappt. Vergleicht man z. B. die beiden Unterschenkel und Fersen, so sieht man sie an der operirten linken Seite tiefer stehen, als an der anderen. Dass die Zehen auf der Vorderpfote liegen, kommt besonders bei R. temporaria häufig vor und hängt mit dem noch zu besprechenden Hebephänomen zusammen. Liegen die Zehen, statt wie hier auf der Vorderpfote, auf dem Boden, so pflegt der Aussenrand des Fusses etwas vom Boden abzustehen, so dass die Planta pedis mehr nach aussen seitwärts sieht, was sehr deutlich bei R. esculenta zu bemerken ist. Bei ermüdeten Fröschen und besonders bei schwerfälligen Esculenten liegen oft Oberschenkel, Unterschenkel und Fuss horizontal nebeneinander; aber die auffallend abnormen Lagerungen sind Ausnahmen. In diesem Tieferstehen der centripetal gelähmten Extremität kommt sehr schön die Folge des fehlenden

Reflextonus zum Ausdruck. Beim Brondgeest'schen Versuch wird der Unterschied zwischen den beiden herabhängenden Hinterbeinen bekanntlich oft weniger deutlich, wenn der Frosch nicht sehr frisch ist und bald ermüdet, während in unserem Falle der Unterschied so lange besteht, als der Frosch unbeeinflusst ruhig dasitzt; ausserdem befindet sich der Frosch dabei in seiner natürlichen Lage.

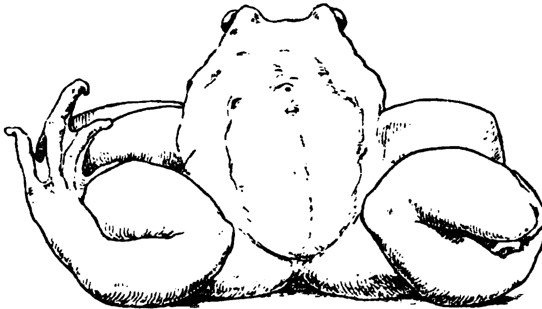


Fig. 1.

Ich muss übrigens gestehen, dass ich erst durch die Photographie auf diesen Unterschied aufmerksam wurde und denselben dann, einmal aufmerksam geworden, immer beobachtete. Bei der Betrachtung der Frösche von oben her kann er einem leicht entgehen; es ist daher besser, den Frosch auf einen Tisch zu setzen und ihn von hinten her zu betrachten, in welcher Position er auch photographirt wurde.

Verhalten der Frösche nach Durchschneidung der hinteren Wurzeln beider Hinterbeine.

Auch diese Frösche springen, indem sie synchron beide Hinterbeine strecken. Die Sprünge sind aber immer kleiner als beim normalen Frosch. Um beiläufig ein Maass zugeben, führe ich an, dass vor der Durchschneidung der Wurzeln die grössten Sprünge (R. temporaria) 60 – 80 cm betrugen, nach der Durchschneidung 30, 40—45 cm, wozu auch die Frösche meist noch besonders stimulirt werden mussten. Controlfrösche, bei denen ich die Operation bis auf die Wurzeldurchschneidung in der gleichen Weise ausführte, zeigten diese starke Reduction der Sprungweite nicht. Die normale Sitzstellung ist für den Sprung gewiss von Bedeutung, und da diese Frösche nicht ganz normal sitzen, so wird dementsprechend auch der Absprung beeinflusst. Infolge des fehlenden Reflextonus entfällt der normaler

Weise wohl bestehende, reflectorische Einfluss auf jene Muskeln, welche die sprungbereite Sitzstellung bewirken, und dieser Ausfall wird, wie ich glaube, auch die Sprungweite vermindern. Ich stelle mir dies folgendermaassen vor: Bekanntlich spannen, beziehungsweise dehnen wir, um einen möglichst grossen äusseren Effect bei einer Bewegung zu erreichen, vorher gerade jene Muskeln möglichst stark, die die Bewegung dann ausführen sollen. Beim Frosch müssten demgemäss die den Sprung ausführenden Muskeln gespannt sein, um einen möglichst grossen Sprung zu erzielen; diese Spannung würde aber von den die Sitzstellung bewirkenden Muskeln herbeigeführt werden müssen. Da nun nach centripetaler Lähmung die Sitzstellung nicht ganz der normalen entspricht, indem die Extremitätentheile mehr schlaff nebeneinander liegen, so ergibt sich, dass die normale Sitzstellung von den centripetalen Nerven mit abhängt. Wahrscheinlich wird dieselbe reflectorisch unterhalten, und es werden durch die reflectorische Innervation der sie bewirkenden Muskeln die den Sprung ausführenden Muskeln gespannt, so dass, ehe es zum Sprunge kommt, derselbe auf diese Weise vorbereitet ist. Bezüglich des Sprunges beiderseitig gelähmter Frösche wäre noch hervorzuheben, dass er relativ mehr hoch als weit ist. Beim Absprung sieht man gewöhnlich, dass die Hinterbeine nicht so stark gestreckt werden, wie normaler Weise, ja es kommt bei R. esculenta vor, dass die Hinterbeine beim Absprung in den Fussgelenken gebeugt bleiben, so dass sie sich also sozusagen nur mit den Fersen abstossen. Das Anziehen der Beine nach dem Absprung erfolgt weit über das normale Maass hinaus, was besonders bei R. temporaria stark ausgeprägt ist, die man infolge dessen, bevor die hochgehobenen Hinterbeine wieder auf den Boden gelangen, nach beiden Seiten hin wackeln sieht. Beim Schwimmen kommt es auch zum synchronen Schwimmstoss beider Hinterbeine, aber noch seltener, als bei einseitig operirten Fröschen; in der Regel gebrauchen sie die Hinterbeine alternirend.

Verhalten nach Durchschneidung der hinteren Wurzeln (2. u. 3.) beider Vorderbeine (R. temporaria.)

Nach centripetaler Lähmung beider Vorderbeine springen die Frösche relativ mehr weit als hoch, der Sprung erfolgt in einem flacheren Bogen, als beim normalen; insofern verhalten sie sich gerade umgekehrt, wie die an den Hinterbeinen centripetal gelähmten Frösche, die relativ mehr hoch als weit springen. Man hört sie nach dem Absprunge klatschend auf dem Boden ankommen; sie fallen auf die Brust und schlagen auch mit dem Kopfe auf den Boden

auf, was besonders bei grösseren Sprüngen geschieht. Demnach benutzen sie die vorderen Extremitäten weniger intensiv beim Absprunge und fangen auch den Vorderkörper beim Niedersprunge nicht mit den Vorderbeinen so auf, wie es der normale Frosch thut.

Während der Normalfrosch beim Schwimmen die Vorderbeine in der Weise benutzt, dass er beim Schwimmstoss sie nach rückwärts dicht an die Seiten des Körpers anlegt und sie dann wieder nach vorn bewegt (oder wenigstens Unterarm und Fuss), um sie beim nächsten Schwimmstoss wieder rückwärts zu strecken, benutzt der an dem Vorderbeine centripetal gelähmte Frosch dieselben so gut wie gar nicht. Beim Schwimmstoss liegen die Vorderbeine den beiden Seiten des Rumpfes an (ob activ, ist schwer zu entscheiden) und bleiben bei den folgenden Schwimmstössen in dieser Lage. Erst wenn die Frösche zur Ruhe kommen, werden die Vorderbeine wieder nach vorn bewegt.

Wie Goltz[5]) schon für das Thierbruchstück (bestehend aus den drei obersten Wirbeln nebst den Vorderbeinen) gezeigt hat, kommt der Umarmungskrampf nicht zu Stande nach Durchschneidung der hinteren Wurzeln. Während die männlichen Frösche zur Brunstzeit sofort den Finger umklammern, sobald man die Daumenwarzen berührt, entfällt die Umklammerung nach der Wurzeldurchschneidung.

Die Lagerung der Vorderbeine weicht immer mehr oder weniger von der normalen ab; die Frösche stützen sich nicht, wie normal, mit der Planta auf, sondern es liegt fast der ganze Unterarm auf dem Boden; in den Gelenken sind die Beine mehr zusammengeklappt. Oft ist die dorsale Seite der Zehen dem Boden zugekehrt, und die Vorderbeine liegen beim Niedersprung mehr nach vorn gestreckt; ob sie dabei nach vorn ausrutschen, oder ob sie über das normale Maass ausgestreckt werden, ist schwer zu sagen; das Nachvornliegen der Beine ist nicht nach jedem Sprunge in gleichem Maasse vorhanden.

Im Ganzen genommen scheint die Function der Vorderbeine nach Durchschneidung der hinteren Wurzeln mehr gestört zu sein, als die der Hinterbeine.

Verhalten der Frösche nach Durchschneidung der hinteren Wurzeln für alle vier Extremitäten.

Hierzu ist nothwendig, dass man 12 Wurzeln durchschneidet. Die so operirten Frösche liegen ziemlich platt auf dem Boden und pflegen spontan sehr selten zu springen. Die Sprünge werden durch synchrone Streckung der Hinterbeine ausgeführt, entbehren aber im Uebrigen

jeder Regelmässigkeit, sie sind klein, und klatschend fällt der Frosch nieder. Reizt man sie zum Sprunge an der Haut des Rückens oder der Seitenbauchgegend, so kommt es beim Absprunge zuweilen geradezu zum Ueberschlagen der Frösche.

Liegen sie auf dem Rücken, so habe ich sie nie sich spontan umkehren sehen; reizt man sie in dieser Lage, so machen sie vergebliche Anstrengungen, sich umzukehren, und nur sehr selten und mehr zufällig kommen sie dabei in die Bauchlage. Es wäre noch zu erwähnen, dass Frösche, denen nur beide Hinterbeine centripetal gelähmt sind, sich immer umkehren, nur etwas schwieriger, als einseitig centripetal gelähmte, die in dieser Beziehung kaum einen Unterschied vom normalen Frosche zeigen.

Das Hebephänomen.

Eine Erscheinung, die ich an den Fröschen nach centripetaler Lähmung der Hinterbeine beobachtet habe, bedarf einer besonderen Besprechung.

Beim Niedersprung werden die Hinterbeine über das normale Maass hinaus gebeugt und ausserdem in die Höhe geschleudert, so dass die untere Fläche des Hinterbeines nach aussen, die obere Fläche medianwärts sieht. Es ist schwierig, durch die Beschreibung ein richtiges Bild von diesem Phänomen zu geben, und ich habe



Fig. 2.

mich bemüht, dasselbe nachzuzeichnen und zu photographiren. Herr Professor von Frey hatte auch die Freundlichkeit, als ich zu Ostern im Leipziger Institute das Phänomen demonstrirte, photographische Aufnahmen zu machen. Da uns kein entsprechender Apparat zur Aufnahme von Bewegungen zur Verfügung stand, musste der Moment abgepasst werden, in dem die Pfote nach dem Sprung in die Höhe ging; es ist begreiflich, dass diesser Umstand die Aufnahme sehr erschwerte. Die nach einer Photographie angefertigte Zeichnung

(Figur 2) zeigt die Pfote nicht auf dem Gipfel der ausgeführten Erhebung. Auch die nach der Natur angefertigte Zeichnung (Figur 3) gibt eine beiläufige Vorstellung von dem Phänomen; sie ist nach einem kriechenden Frosch angefertigt, dem ich absichtlich ein Hinterbein motorisch gelähmt hatte, um das Phänomen an dem anderen Bein besser beobachten zu können.

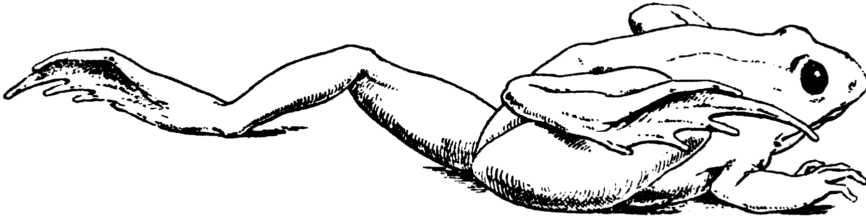


Fig. 3.

Dieses Hebephänomen ist ganz charakteristisch und constant. Bei R. esculenta ist es weniger stark ausgeprägt, als bei R. temporaria, was, wie ich erwähnte, mich vermuthen lässt, dass frühere Forscher an R. esculenta ihre Studien gemacht haben; denn ich habe es nirgends beschrieben gefunden, und Allen, denen ich dieses Phänomen demonstrirte, war dasselbe unbekannt.

Das Heben der Pfote tritt nicht nur beim Anziehen der Beine in die Sitzstellung nach dem Sprunge auf, sondern auch der sitzende Frosch hebt entweder spontan oder irgendwie gereizt plötzlich die Pfote hoch und lässt sie wieder herunterfallen.

Je frischer die Frösche sind, desto höher wird die Extremität geschleudert. Bei ermüdeten Fröschen, bei denen die Beugung etwas langsamer erfolgt, sieht man deutlich, wie die Extremität in allen Gelenken stark gebeugt wird, auch in den Zehengelenken, die erst auf der Höhe der Hebung gestreckt werden.

Das Phänomen tritt nach einseitiger wie beiderseitiger centripetaler Lähmung der Hinterbeine auf, nur erscheint es in letzterem Falle noch ausgeprägter. Mir hat es überhaupt den Eindruck gemacht, dass bei nur einseitiger centripetaler Lähmung dieses Hinterbein von dem anderen normalen Hinterbeine noch bis zu einem gewissen Grade beeinflusst wird, so dass die Bewegungsstörung einer Extremität noch grösser wird, wenn das symmetrische Bein auch centripetal gelähmt ist.

Ich bin den Bedingungen, unter denen das Hebephänomen auftritt, noch weiter nachgegangen und habe gefunden, dass es nicht oder bei manchen Fröschen nur angedeutet zu sehen ist, wenn man

blos die 9. und 10. Wurzel durchschneidet; es erfolgt aber im ganzen Ausmaasse nach isolirter Durchschneidung der 7. und 8. Würzel. Da die Vertheilung der centripetalen Fasern in den hinteren Wurzeln nicht immer genau dieselbe ist, erklärt sich, wie ich glaube, dass bei manchen Fröschen nach Durchschneidung der zwei letzten Wurzeln das Phänomen doch angedeutet ist.

Aus den Mittheilungen von Engelhardt[6]), Harless[7]) Sanders-Ezn[8]), Hein[9]) und Gad[10]) ist zu entnehmen, dass die Bedingungen für die Beugebewegung und das Einnehmen der sprungbereiten Haltung höher oben im Rückenmark liegen, als für die Streckbewegung. Gad giebt an, dass im Gebiete der 9. und 10. Lumbarwurzel alle Bedingungen für das Zustandekommen von Reflexen vorhanden sind, die wesentlich Streckung vermitteln (das Rückenmark war unmittelbar unterhalb des Eintrittes des achten hinteren Wurzelpaares durchschnitten).

Wenn wir auch über die Vertheilung der hinteren Wurzeln nur in Bezug auf die Haut der Hinterbeine (Eckhard, Peyer, Tuerk, Krause, Koschewnikoff, Hein) Untersuchungen besitzen — die ergeben haben, dass jeder Hautbezirk seine centripetalen Fasern aus mindestens zwei, einige sogar aus allen vier hinteren Wurzeln (Hein) beziehen —, also über die Vertheilung der hinteren Wurzeln an den Muskelapparat nichts wissen, so ist es doch wahrscheinlich, dass die zu einander gehörigen hinteren und vorderen Wurzeln in naher Beziehung zu einander stehen. Die 7. und 8. vordere Wurzel vermittelt hauptsächlich die Beugung der Gelenke (Hein). Da nun die Durchschneidung der zugehörigen hinteren Wurzeln das in übermässiger Beugung und Hebung bestehende Phänomen bewirkt, andererseits die Durchtrennung der 9. und 10. hinteren Wurzel es nicht oder nur andeutungsweise auftreten lässt, und die zugehörigen vorderen Wurzeln, besonders die 10. (Hein) mehr der Streckung sämmtlicher Gelenke dienen sollen, so deutet dies ziemlich auffallend auf den Zusammeng zwischen den zugehörigen hinteren und vorderen Wurzeln hin und auch darauf, warum im ersten Falle das Phänomen auftritt, im Letzteren ausbleibt oder nur angedeutet ist.

Decapitirt man nach vorgängiger Durchschneidung der hinteren Wurzeln die Frösche (der Schnitt fiel dabei vor die Lobi optici), so bleibt das Hebephänomen bestehen.

Durchschneidet man einseitig oder beiderseitig blos die Hinterstränge oberhalb der 7. Wurzel (im Bereich der 5. und 6.), so tritt das Hebephänomen nicht auf, wird aber bemerkbar, wenn man den Schnitt zu nahe der Eintrittsstelle der 7. hinteren Wurzel macht.

Entfernt man nur die Haut der Hinterbeine, so sieht man das Phänomen nicht.

Von dem Gedanken ausgehend, dass möglicher Weise in den hinteren Wurzeln Nerven verlaufen, die in centrifugaler Richtung hemmend auf die Muskeln einwirken könnten, habe ich vom Rückenmark aus durch elektrische Reize die Muskeln in Action versetzt und dann gleichzeitig die peripheren Stümpfe der hinteren Wurzeln gereizt, um hierdurch jene Action zu hemmen, aber mit negativem Erfolg.

Ich bin so zu der Meinung gekommen, dass das Hebephänomen bedingt ist durch den Ausfall einer centripetalen Hemmung. Da die Haut nicht Antheil hat an dem Phänomen, so beruht dasselbe wohl auf der centripetalen Lähmung derjenigen Nerven, die speciell den Bewegungsapparat (Sehnen, Fascien u. s. w.) versorgen. Ich stelle mir vor, dass normaler Weise die Hemmung in der Art erfolgt, dass reflectorisch die jener starken Beugung und Hebung entgegenwirkenden Muskeln innervirt worden. Beim Anziehen der Hinterbeine in die Sitzstellung werden die Streckmuskeln gedehnt; diese Dehnung erregt die centripetalen Nerven der Sehnen u. s. w. und veranlasst eine reflectorische Erregung der Streckmuskeln, die auf diese Weise hemmend einem Uebermaasse der Bewegung entgegenwirken.

Dass das Hebephänomen auf den leichtesten Reiz hin eintritt, wie ich Anfangs erwähnte, hängt wohl mit der bekannten leichteren Anspruchsfähigkeit der Beugemuskeln gegenüber den Streckmuskeln (Ritter, Rollett, Osswald) zusammen, denn auch reflectorisch sprechen diese Muskeln leichter an, als die Streckmuskeln.

Noch einmal hervorheben möchte ich, dass R. temporaria das Hebephänomen viel ausgeprägter zeigt als R. esculenta, bei welcher es, und da wieder bei den grösseren schwerfälligen Thieren, sich oft nur auf das Heben des Fusses beschränkt, während Oberschenkel und Unterschenkel sich daran nur im geringen Maasse betheiligen.

Die Wischbewegungen der centripetal gelähmten Extremitäten.

Es war mir interessant, zu sehen, dass die Frösche auch mit den centripetal gelähmten Beinen die Wischbewegungen ausführen und dabei auch den Ort treffen, an dem sie gereizt wurden. Erhält man bei der Operation einen Theil der Nerven, die die Rückenhaut versorgen, oder lässt die 10. hintere Wurzel intact, welche die Gegend um die Kloake mit versorgt, und kneipt nun diese Stellen, so fährt der Fuss sofort hin. Auch die centripetal gelähmten Vorderbeine führen die Wischbewegungen aus, wenn man z. B. die Nasenlöcher reizt. Es

ist dazu, wie bekannt, besser nur den Rückenmarkfrosch zu verwenden, da die Frösche sonst entweder wegspringen oder wie gehemmt ruhig dasitzen. Ich habe jedoch die Wischbewegungen auch an sonst intacten Fröschen gesehen; oft bleibt es nur beim Ansatz, besonders bei den Vorderextremitäten; bei den Hinterbeinen stört das beständige Heben derselben auf einen Reiz hin, so dass man oft nicht weiss, ob es dieses Phänomen ist oder eine Wischbewegung, sofern der Reiz die Rückenhaut traf, da die Bewegungen dann oft schwer zu unterscheiden sind.

An Rückenmarkfröschen habe ich hingegen die Wischbewegungen vollkommen correct ausführen gesehen. Reizt man mit einer Pincette eine reactionsfähige Hautstelle so trifft das Hinterbein ganz genau den Reizort; statt aber, wie es das intacte Hinterbein thut, sich kräftig dagegen zu stemmen, bleibt es schlaff hängen, wenn es sich an der Pincette gefangen hat; entfernt man bei Zeiten die Pincette, so wird die Bewegung wie am intacten Hinterbeine zu Ende geführt. Die Extremität reagirt eben infolge ihrer gelähmten Centripetalität auf keinen sie direct treffenden Reiz, während das normale Bein durch den Widerstand, auf den es bei seiner Bewegung stösst, zu heftiger Action veranlasst wird. Man sieht also, dass die centripetalen Nerven der Extremitäten diese Wischbewegungen nicht reguliren, sondern dass für die Art der Ausführung der letzteren der Reizort allein bestimmend ist.

Diese Thatsache ruft eine Anzahl Fragen wach. Ist beim Menschen auch blos der Reizort bestimmend für die Bewegung, wenn wir z. B. mit dem Finger die Stelle berühren sollen, an dem wir gereizt worden sind?

Besteht ein Unterschied zwischen der unwillkürlich und willkürlich ausgeführten Anzeigebewegung (wie man die den gereizten Ort angebende Bewegung kurz nennen kann), indem bei der willkürlichen Anzeigebewegung centripetale Nerven regulirend eingreifen, während dies bei der unwillkürlichen nicht der Fall ist? Wäre es so, dann hätten wir einen objectiven Unterschied zwischen einer Reflexbewegung und einer Willkürbewegung.

Bei einer anderen Gelegenheit hoffe ich, auf diese Fragen zurückzukommen.

Schlussbemerkungen. Die Bewegungsstörungen nach centripetaler Lähmung der Extremitäten bei Fröschen betreffen im Allgemeinen nicht die Association; d. h. die Gleichzeitigkeit der

Streck- oder Beugebewegungen der beiden Hinter-, bezw. der beiden Vorderextremitäten beim Springen oder Schwimmen.

Hingegen kann man sowohl eine Hypokinese, z. B. bei der Sprungweite, als auch eine Hyperkinese, z. B. bei dem Hebephänomen constatiren; in beiden Fällen handelt es sich wohl um einen Mangel an centripetaler Anregung, die normaler Weise zu einer entsprechenden Muskelaction führt, nur dass der äussere Effect im ersten Falle sich in einer vermehrten, im zweiten Falle in einer verminderten Bewegung der Extremität, bezw. Hemmung der Bewegung kundgiebt.

Von allen zu beobachtenden Bewegungsstörungen gehört nur das Hebephänomen in die Klasse der atactischen Bewegungsstörungen. Gerade dieses ist von den früheren Forschern nicht beschrieben worden. Die Bewegung der Extremität erfolgt dabei nicht nur über das normale Maass hinaus, sondern so zu sagen auf einem Umwege, indem das Bein bei der Rückkehr in die Sitzstellung intercurrirend vom normalen Wege nach oben zu abweicht.

Die nächste Mittheilung wird sich mit den Bewegungsstörungen nach centripetaler Lähmung bei Hunden beschäftigen.

Literaturverzeichniss.

1. B. Stilling, Fragmente zur Lehre von der Verrichtung des Nervensystems. Archiv für physiol. Heilkunde von Roser und Wunderlich 1842. S. 97.
2. Claude Bernard, Leçons sur la Physiologie et la Pathologie du Système Nerveux. Paris 1858.
3. Leyden, Die graue Degeneration der hinteren Rückenmarksstränge. 1863.
4. E. Cyon, Die Lehre von der Tabes dorsualis. 1867.
5. F. Goltz, Beiträge zur Lehre von den Functionen der Nervencentren des Frosches. 1869.
6. E. Engelhardt, Function der oberen und unteren Hälfte des Rückenmarkes hinsichlich der Beuge- und Streckmuskeln der Gliedmaassen. J. Müller's Archiv 1840.
7. E. Harless, Ueber die functionell verschiedenen Partien des Rückenmarkes der Amphibien. J. Müller's Archiv 1846.
8. Sanders-Ezn, Vorarbeit für die Erforschung des Reflexmechanismus im Lendenmark des Frosches, aus dem physiol. Institut zu Leipzig 1867.
9. G. J. Hein, Ueber die Reflexbewegungen, welche durch die vier untersten Wurzelpaare des Froschrückenmarkes ausgelöst werden. Inaug.-Diss. 1869.
10. J. Gad, Einiges über Centren und Leitungsbahnen im Rückenmark des Frosches. Verh. d. physik.-med. Ges. zu Würzburg. N. F. Bd. XVIII. Nr. 8. 1884.

XX.

Aus dem physiologischen Institut in Jena.

Wie entsteht die Temperatursteigerung des fiebernden Organismus?

Von

L. Krehl und **M. Matthes**
in Jena.

Auf diese Frage müssen wir Antwort haben, ehe an eine Theorie des Fiebers gedacht werden kann. Die Temperatur des Körpers ist gegeben durch das Verhältniss von Wärmeproduction und Wärmeabgabe. Am gesunden homöothermen Thier hält ein wunderbar fein arbeitender Apparat die Eigenwärme unter den verschiedensten äusseren Verhältnissen innerhalb enger Grenzen. Im Fieber steigt sie, und man einigt sich mehr und mehr, dieses Anwachsen der Eigentemperatur als die wichtigste Erscheinung jenes räthselhaften Processes anzusehen.[26]*) Wollen wir ihn verstehen, so muss man wissen: warum ist der Fiebernde wärmer als der Gesunde? Es kann sich natürlich nur um eine Aenderung im Verhältniss von Bildung und Abgabe der Wärme handeln. Aber welcher der beiden Factoren gestaltet sich anders als in der Norm? A priori könnte man jeden von ihnen verantwortlich machen. Wie steht aber die Sache in Wirklichkeit? Vor allem: ist der Mechanismus überhaupt ein einheitlicher, oder kommt die Temperatursteigerung in verschiedenen Fällen auf verschiedene Weise zu Stande? Darüber brauchen wir Klarheit, denn je nachdem die Antwort ausfällt, giebt es e i n e Art von Fieber oder deren mehrere.

Die Anschauungen über diese Frage wechselten wesentlich im Laufe der Zeiten; doch hielten an der Einheitlichkeit des Mechanismus stets die meisten Forscher fest, wenn auch die Veränderung jedes einzelnen jener beiden Factoren, der Wärmebildung und Wärmeabgabe, zu verschiedenen Zeiten sehr verschieden hoch angeschlagen wurde. Gegenwärtig aber ist sogar die Einheit des Processes zweifelhaft geworden.

Auf alle Schwankungen der Ansichten historisch einzugehen, ist hier nicht beabsichtigt. Nur um zu zeigen, wie verschieden das Urtheil ausgezeichneter Pathologen selbst noch in den letzten 15 Jahren aus-

*) Die kleinen Zahlen beziehen sich auf das am Schlusse der Arbeit befindliche Literaturverzeichniss.

fiel, führen wir einige Citate an. Cohnheim[1a]): „Es ist gegenwärtig positiv erwiesen, dass im Fieber, abgesehen etwa vom Defervescenzstadium, sowohl die Wärmeproduction als auch die Wärmeabgabe über die Norm gesteigert sind.“ v. Recklinghausen[29b]): „Die bisher angestellten Messungen haben somit das Resultat ergeben, dass im Fieber der Stoffwechsel im Ganzen entschieden gesteigert ist.“

v. Noorden[28b]) dagegen: „Von fundamentaler Bedeutung ist zunächst die Erkenntniss, dass der Organismus sehr hohe Temperaturen vertheidigen kann, ohne mehr Sauerstoff zu verbrauchen und Kohlensäure abzugeben, als bei gleichen äusseren Bedingungen im Zustande der Apyrexie“, und nach Unverricht[51]) „giebt es Fieber oder Temperaturerhöhungen, welche durch Verminderung der Wärmeabgabe, und andere, welche durch Steigerung der Wärmeproduction zu Stande kommen.“

Wie sind solche verschiedene Anschauungen möglich? Rühren sie daher, dass man auf Grund guter Untersuchungen das eine behaupten kann, während ungenügende das andere ergeben? Verhält sich in der That bei Fiebern, die aus verschiedenen Ursachen entstanden sind, die Wärmeproduction und die Mechanik der Temperatursteigerung ganz verschieden? So abgebraucht auch die Sache erscheinen mag, bevor sie durch wirklich einwandfreie Versuche entschieden ist, kann an eine Theorie des Fiebers nicht gedacht werden, denn man weiss eben nicht, ob Erwägungen, die man anstellt, auch für alle fieberhaften Temperatursteigerungen passen.

Ein Versuch, die Frage zu beantworten, erfordert zunächst die Besprechung der Methoden, welche die bisher bekannten Anschauungen lieferten. Welche Verfahren gestatten nun ein sicheres Urtheil über die Grösse der Wärmeproduction und -abgabe des fiebernden Organismus?

Zunächst die directe calorimetrische Untersuchung. Sie muss mit gut geaichten Instrumenten ausgeführt sein und die gesammte Wärmeabgabe des ganzen Thieres berücksichtigen (Wärmeabgabe durch Leitung, Strahlung und Wasserverdampfung). Die Versuche müssen mindestens mehrere Stunden dauern (vergl. darüber die Auseinandersetzungen Nebelthau's[29])). Die Grösse der Wärmeproduction lässt sich dann, wie wir später sehen werden, aus Wärmeabgabe und Temperaturveränderung des Thieres berechnen.

Weiter die sogen. indirecte Calorimetrie, d. i. die Bestimmung des in 24 Stunden zersetzten Eiweisses und Fetts. Hierbei wird im ausgeschiedenen Harn der Stickstoff und Kohlenstoff beginnt, in der ausgeathmeten Luft der Kohlenstoff mittels eines Respirationsapparats gemessen.

Daraus ist nach bekannten Vorschriften das zersetzte Material und aus diesem die gebildete Wärmemenge zu berechnen.

Endlich kann man nach dem von Regnault und Reiset angegebenen[44b]), von Pflüger und Zuntz vielfach verbesserten[29b]) Verfahren gleichzeitig Sauerstoffabsorption und Kohlensäureproduction bestimmen. Solange sich im thierischen Körper die Art der zersetzten Stoffe nicht wesentlich ändert, darf nämlich der Sauerstoffverbrauch als ein Maass der Wärmebildung angesehen werden. Auch hier ist es nothwendig, die Untersuchung der Athmungsproducte während genügend langer Zeiträume durchzuführen, damit alle zufälligen Schwankungen ausgeschlossen sind.

Leider entsprechen nur verhältnissmässig wenige der zahlreichen Untersuchungen über die Wärmeökonomie des fiebernden Organismus den genannten strengeren Anforderungen. Die Calorimetrie wurde vielfach nur partiell an einzelnen Gliedern ausgeführt. Niemand weiss aber, ob die Wärmeabgabe solcher derjenigen der ganzen Körperoberfläche parallel geht. Es kann so sein, aber auch das Gegentheil ist möglich, und manche Gründe sprechen sogar dafür, dass das letztere der Fall ist: einmal schwanken die Hauttemperaturen Fiebernder ausserordentlich (6, 28, 45, 46), und ferner ist die mittels partieller Calorimetrie ermittelte Wärmeabgabe vielfach wesentlich grösser als die mit besseren Methoden gefundene; das spricht entschieden dafür, dass jene nicht ganz zuverlässig ist. Sie lässt ferner die durch Wasserverdampfung und die mit der Athmungsluft abgegebene Wärmemengen ganz ausser Rechnung. Dieser letztere Einwand trifft auch eine Reihe calorimetrischer Versuche welche die ganze Körperoberfläche berücksichtigen. Es macht aber diese zur Wasserverdampfung verbrauchte Wärme einen beträchtlichen und nicht constanten, sondern sogar bei dem gleichen Thiere wechselnden, procentischen Antheil der Gesammtwärme aus. Daher darf sie, wie schon Rubner[40]) hervorhob, schlechterdings nicht vernachlässigt werden. Und endlich dauern manche der in der Literatur angeführten calorimetrische Versuche nur einzelne Stunden; solche schützen aber nicht immer sicher vor zufälligen Zahlen.

Bei den Respirationsarbeiten ist vielfach nur die Kohlensäureausscheidung untersucht. Dies hat das Bedenkliche, dass Bildung und Ausscheidung dieses Gases nicht immer zusammenfallen, und dass die Menge der Kohlensäure, welche producirt wird, nicht nur abhängt von der Stärke der Oxydationen, sondern auch von der Art des zersetzten Materiales, z. B. giebt 1 g Eiweiss bei der Verbrennung im thierischen Körper 1,76 g Kohlensäure, 1 g Fett dagegen 2,81 g davon. Immerhin darf man, wenn die Kohlensäureausscheidung mit guter

Methode durch eine Anzahl von Stunden verfolgt wurde, und wenn das untersuchte Individuum sich während des Fiebers im gleichen Ernährungszustand befindet, wie beim Normalversuch aus einer deutlichen Veränderung der Kohlensäureexhalation auf eine entsprechende Veränderung der Wärmebildung schliessen. So sind die bekannten Untersuchungen von Liebermeister[21]) am Menschen und von Leyden und Fränkel[14]) am Hund ein Beispiel dafür, dass auch allein die Berücksichtigung der Kohlensäureausscheidung Variationen der Wärmeproduction erkennen lässt.

Manche am Menschen gewonnenen Resultate sind deswegen nur vorsichtig zu verwerthen, weil die Prüfung der Sauerstoffabsorption und Kohlensäureexhalation nur sehr kurze Zeit geschah, und weil die Normal- und Fieberzeit, aus denen Stichproben zur Beurtheilung gewonnen wurden, recht weit auseinander lagen, so dass eine Veränderung im Ernährungszustand des betreffenden Individuums möglich ist. Ferner ist bisher noch nicht einwurfsfrei dargelegt, ob die aus der Untersuchung verschiedener gesunder Menschen berechneten mittleren (Normal-) Werthe den während einer länger dauernden fieberhaften Krankheit gewonnenen als Vergleichszahlen zu Grunde gelegt werden dürfen. Die Sauerstoffabsorption schwankt schon individuell recht stark; es ist deshalb, wenn man sichere Resultate erzielen will, entschieden richtiger die Oxydationsgrösse eines Fiebernden mit der desgleichen Organismus im fieberfreien Zustande zu vergleichen.

Also mancherlei Schwierigkeiten erwachsen der Beurtheilung, trotzdem besitzen wir eine stattliche Reihe gesicherter Erfahrungen.

Sehr gut unterrichtet sind wir über das Fieber, welches am Kaninchen nach Injection von Schweinerothlauf-Bacillen entsteht. In vortrefflichen Arbeiten wiesen May[14]) mittels indirecter, Nebelthau[29]) durch directe Calorimetrie nach, dass sowohl während der Periode des Temperaturanstiegs als auch auf der Höhe des Fiebers Wärmeabgabe und Wärmebildung fast immer gesteigert sind. Die Erhöhung ist keine beträchtliche, und man wird noch weniger geneigt sein, diese Steigerung der Wärmeproduction als eine starke anzusehen, wenn man bedenkt, dass zunächst ein Theil davon noch auf die Veränderung der Athemmechanik zu beziehen ist, wenn diese auch in den genannten Fällen sehr unbedeutend war. Und dann bedingt doch vielleicht auch die Erhöhung der Körpertemperatur als solche secundär eine Steigerung der Zersetzungen, wenigstens sprechen die Versuche Pflüger's[29b]) an erwärmten Kaninchen ganz entschieden dafür. Ziehen wir diese beiden Momente in Rechnung,

so ergiebt sich die fieberhafte Steigerung der Wärmeproduction für dieses Fieber zwar als eine sicher vorhandene aber nur mässige.

Weiter ist eine Steigerung der Wärmebildung nachgewiesen für das nach Eiterinjectionen auftretende septische Fieber. Fränkel und Leyden,[14]) sowie Silujanoff[49]) zeigten, dass beim Hund die nach Pettenkofer-Voit während 6 Stunden bestimmte Kohlensäureausscheidung das normale Maass von 20—80 Proc. überschritt. Finkler[3]) fand in Pflüger's Laboratorium, und Lilienfeld[21b]) bei Zuntz an Meerschweinchen und Kaninchen mit Eiterfieber Sauerstoffabsorption wie Kohlensäureexhalation erhöht, erstere um 14—22 Proc. Das gleiche beobachtete Colosanti[2]) an einem Meerschweinchen mit Abscess am Mastdarm (Steigerung des Sauerstoffverbrauches um etwa 18 Proc.). Ebenso konnte Zuntz[56]) bei Kaninchen durch Einspritzung von Heujauche Fieber mit erhöhtem Stoffverbrauch hervorrufen. Also auch hier Uebereinstimmung der Untersuchungen, welche nach verschiedenen brauchbaren Methoden durchgeführt waren. Die procentarische Erhöhung der Wärmebildung wechselt in diesen Versuchen. Die höchsten Zahlen bringen Leyden und Fränkel; die anderen Forscher berichten von einer Steigerung der Oxydation um 18 Proc. im Mittel, also um einen Werth, der den für das Rothlauffieber genannten Zahlen recht nahe steht.

Auf calorimetrischem Wege kam Senator[48]) für das Eiterfieber der Hunde etwa zum Ergebniss: dass auf der Höhe des Fiebers die Wärmebildung beträchtliche Schwankungen zeigt; sie ist zu manchen Zeiten entschieden grösser, zu anderen sicher kleiner als im fieberfreien Zustande. Im Beginn des Fiebers war die Wärmeabgabe nicht erhöht, eher herabgesetzt. Dabei ist aber zu bedenken, dass Senator als „Beginn des Fiebers“ die Zeit unmittelbar nach Injection der pyrogenen Stoffe rechnet, eine Zeit, in welcher die Temperatur des Körpers noch keineswegs gesteigert war. Senator arbeitete mit einem Wassercalorimeter. Zwar ist die angewandte Technik nicht einwurfsfrei — die Versuche dauerten höchstens vier Stunden, häufig nur eine; die Wasserdampfbestimmungen sind, wie der Autor selbst angiebt, nicht genau, sondern durch Condensationen gestört, und ihre Zahlen erscheinen nach dem, was wir jetzt wissen, viel zu niedrig. Immerhin ist die Arbeit von grosser Bedeutung, und ihre relativen Werthe sind auch jetzt noch brauchbar. Zu wesentlich gleichen Resultaten kam mit ähnlicher Methode Wood[1]) für das durch Injection faulen Blutes erzeugte septische Fieber der Hunde und Kaninchen. Anders lauten die Versuchsergebnisse von Rosenthal[31—36]): Bei Kaninchen, denen durch Ein-

spritzung von Sputum, Carcinomeiter oder Heuinfus septisches Fieber erzeugt war, sah er mittels seines Luftcalorimetes die Wärmeabgabe auf der Höhe des Fiebers zuweilen, aber nicht immer erhöht, während im Beginn, solange die Temperatur stieg, meist eine Retention von Wärme beobachtet wurde. Gegen diese Versuche liegt das Bedenken vor, dass sie die durch Wasserverdampfung abgegebene Wärmemenge ausser Acht liessen.

Auch über die fieberhaften Krankheiten des Menschen haben wir eine Reihe von Untersuchungen. Eine beträchtliche Steigerung der Kohlensäureausscheidung fand Leyden[16]) bei Rückfallfieber, Flecktyphus, Pneumonie und gleichzeitig Liebermeister[21]) bei Intermittens und Pleuritis nach Typhus, Regnard[44]) bei zahlreichen anderen fieberhaften Processen. Liebermeister bestimmte den Kohlensäuregehalt des ventilirten Aufenthaltsraumes nach Pettenkofer's Methode. Leyden arbeitete nach Voit-Lossen, Regnard mittelst eines Verfahrens, welches dem von Regnault und Reiset nachgebildet ist. Er konnte deswegen gleichzeitig auch die Sauerstoffabsorption untersuchen und fand sie ebenfalls erhöht. Die drei Forscher bringen zum Theil wesentlich stärkere Erhöhungen des Gaswechsels als sie für das experimentelle Fieber der Thiere beobachtet wurden. Das liegt vielfach wohl daran, dass hier fröstelnde und dyspnoische Menschen in den Bereich der Untersuchung gezogen waren; bei diesen steigern aber die heftigen Muskelbewegungen den Gaswechsel ausserordentlich. Während des Hitzstadiums der Malaria fand Liebermeister die Kohlensäureausscheidung, z. B. um 19—31 Proc. vermehrt, Leyden sah als durchschnittlichen Werth eine Erhöhung derselben um 50 Proc. Also deutliches Wachsen der Wärmeproduction. Wenigstens in der grossen Mehrzahl der Fälle. Indessen ging doch einmal bei Liebermeister im Hitzestadium der Intermittens hohe Körpertemperaturen ohne gesteigerte Kohlensäureausscheidung einher.

F. Kraus[12]) untersuchte in einer vorzüglichen Arbeit gleichzeitig Sauerstoffverbrauch und Kohlensäureabgabe bei Pneumonie, Typhus und Erysipel und fand den Gaswechsel im Anfang des Fiebers stets erhöht, nach Abzug des auf die veränderte Athmung fallenden Theiles im Mittel um 20 Proc. Nur in zwei Fällen von Typhus, welche schon längere Zeit gedauert hatten, und bei denen die Kranken in ihrem Ernährungszustand wesentlich herabgekommen waren, zeigten sich die verbrauchten Sauerstoffmengen nicht auffallend hoch. Bei einem dieser Kranken fehlt der Vergleich mit dem Normalzustand des gleichen Individuums, bei dem anderen ist die Sauerstoff-

absorption während des Fiebers nur wenig höher als in der Reconvalescenz. Die in diesen beiden Fällen gefundenen Zahlen sind gewiss nicht so hoch wie die, welche Kraus sonst im Fieber beobachtete; dass man sie indessen für normal halten darf, scheint uns noch nicht erwiesen. Hier zeigt sich eben die grosse Schwierigkeit, bei länger dauernden Fiebern des Menschen die geeigneten Vergleichsobjecte zu finden: weder Durchschnittszahlen von anderen Individuen, noch Reconvalescentenwerthe, welche bei anderem Ernährungs- und Kräftezustande Wochen später gewonnen wurden, werden immer die richtigen sein. Zu wesentlich gleichen Ergebnissen kam Loewy[23]; er arbeitete wie Kraus mit dem Zuntz-Geppert'schen Verfahren. Bei Abdominaltyphus, Pleuritis, Miliartuberculose und Tuberculinfieber von Phthisikern fand er den Gaswechsel meist, doch nicht immer erhöht, im besten Falle um 50 Proc., oft um wesentlich weniger. Die Steigerung trat um so regelmässiger ein, je lebhafter die Athmung war, und je mehr die Temperatur noch eine Neigung zum Steigen zeigte. Auf der Höhe des Fiebers, besonders bei abnehmender Temperatur, kamen auch normale Werthe für den Sauerstoffconsum vor. Das Tuberculinfieber des Menschen wurde mittels des Zuntz-Geppert'schen Verfahrens von Kraus und Chvostek[13]) ebenfalls untersucht, und die Resultate stimmen sehr gut mit denen Loewy's überein: in 8 von 12 Fällen fand sich Erhöhung des Sauerstoffverbrauches um 8—22 Proc.; ebenso war die Kohlensäureproduction gesteigert. Jedoch bestand in einigen Fällen Fieber, ohne dass ausschlaggebende Veränderungen des Gaswechsels gegenüber der Norm bemerkt wurden. Wir kommen auf die sehr wichtigen Arbeiten von Kraus und Loewy später nochmals zurück.

Auch für den Menschen liegen calorimetrische Untersuchungen vor: Liebermeister[21a]) benutzte das Bad als Calorimeter, Leyden[15]) und C. Rosenthal[37]) arbeiteten mit partieller Calorimetrie. Die ersten beiden Forscher fanden bei zahlreichen infectiösen Fiebern auf der Höhe desselben stets eine beträchtliche Erhöhung der Wärmeabgabe, C. Rosenthal beobachtete im Beginne acuter Fieber stets, auf ihrer Acme meist eine Verminderung derselben. Ueber die partielle Calorimetrie sprachen wir schon. Gerade in fieberhaften Zuständen, bei denen, wie zahlreiche Untersuchungen erweisen, die Füllungszustände der Hautgefässe so ausserordentlich schwanken, wäre die Berechtigung der Annahme, dass man aus den Verhältnissen eines umschriebenen Hautbezirkes auf die der gesammten Oberfläche schliessen dürfe, erst zu erweisen, ehe man ihre Ergebnisse verallgemeinert. Liebermeister's Methode ist kaum so genau, dass man ihre ab-

soluten Zahlen mit Sicherheit verwenden dürfte. Doch hat sie neben manchen Gegnern neuerdings wieder einen lebhaften Vertheidiger gefunden [17]). Im Ganzen scheint uns aus den Beobachtungen und Berechnungen des so hoch verdienten Forschers mit Sicherheit hervorzugehen, dass bei den von ihm untersuchten Kranken eine nicht unbeträchtliche Erhöhung der Wärmeproduction und Wärmeabgabe bestand.

Aehnlich wie die mit partieller Calorimetrie ausgeführten Versuche sind die Bestimmungen der Hauttemperatur und des Füllungszustandes ihrer Gefässe zu beurtheilen. Auch sie alle schliessen aus Befunden, welche an einzelnen Stellen des Körpers erhoben wurden, auf die Beschaffenheit seiner ganzen Oberfläche und lassen die durch Wasserverdampfung abgegebene Wärme unberücksichtigt. Es ist aber, wie wir schon mehrfach hervorhoben, vollkommen unmöglich ohne deren Kenntniss die Wärmeöconomie zu beurtheilen.

Zusammenfassend darf man sagen: Die übergrosse Mehrzahl der Untersuchungen und — worauf grosser Werth zu legen ist — die methodisch besten Beobachtungen lassen im Fieber eine Steigerung der Wärmeproduction des Organismus erkennen. Von einwandsfreien Untersuchungen ergaben nur vereinzelte Befunde von Kraus, Chvostek, Loewy und wohl einer von Nebelthau andere Resultate; reichlicher fand Rosenthal Fieber ohne Erhöhung der Wärmeabgabe.

Eine febrile Steigerung des Stoffwechsels war in allererster Linie bei Beobachtungen vermisst worden, welche nur Stichproben desselben untersuchten. Wir äusserten schon Bedenken, die man eventuell gegen sie haben könnte, und es erschien uns deswegen, ehe wir weiter auf die Theorie des Fiebers eingehen konnten, nothwendig, nochmals diese so wichtige Frage vorzunehmen. Nochmals mit einwurfsfreien Methoden an Organismen, welche aus verschiedenen Ursachen fiebern, zu prüfen, ob der Mechanismus der Temperaturerhöhung in der That ein wechselnder sein kann, oder ob die genannten vereinzelten Befunde mit besonderen Umständen des erkrankten Organismus im Zusammenhang stehen. Die Abhandlungen von May und Nebelthau, welche während der Vorbereitung unseres Calorimeters erschienen, machten unseren Entschluss nicht wankend, weil sie sich nur mit einer Art von Fieber beschäftigen. Wenn wir dazu noch mehrere andere untersuchten, so liess sich erhoffen, dass dann auf Grund der gemeinsamen Beobachtungen so wie der guten Befunde, welche wir schon früher besprachen — wir erinnern nur an die Arbeiten von Kraus, Loewy, an die des

Pflüger'schen und Zuntz'schen Laboratoriums —, ein abschliessendes Urtheil möglich sein würde.

Dringend erwünscht wären weitere gute Versuchsreihen am Menschen. Darin stimmen wir mit Kraus völlig überein, wenn man sich auch nicht verhehlen kann, dass ausser Recurrens und Malaria alle fieberhaften Krankheiten der Untersuchung mancherlei Hindernisse entgegensetzen: die wechselnde Ernährung und die grosse Schwierigkeit, den fieberhaften Zustand mit einem entsprechenden fieberlosen zu vergleichen. Dazu waren wir zunächst nicht in der Lage, fiebernde Menschen in einem grossen Respirationsapparate zu untersuchen, der einwandfreie Uebersichten über längere Zeiträume und Wasserbestimmungen zu erhalten gestattet.

Wir wandten uns also nochmals an den Thierversuch, weil wir der Meinung sind, dass er für die Erforschung eines so schwierigen Problems, wie es das Fieber darstellt, noch nicht entbehrt werden kann, da er eine grössere Variation der Erscheinungen gestattet und verhältnissmässig geringere Anforderungen an die Versuchstechnik stellt. Kraus' Einwände gegen die Verwendbarkeit von Thieren zu Fieberversuchen sind von May bereits als nicht allgemein giltig zurückgewiesen; es ist nicht nothwendig, darauf nochmals einzugehen.

Wir arbeiteten mit Rubner's Calorimeter; über die Art des Apparates, seine Prüfung und die Technik der Versuche giebt das am Ende der Abhandlung stehende Kapitel „Methodik" Aufschluss.

Stets verglichen wir bei unseren Thieren Hungerperioden, während deren erwiesenermaassen*) die Wärmebildung recht gleichmässig bleibt, in fieberfreiem und fieberhaftem Zustande. Nie wurde nur einzelne Stunden beobachtet, weil Nebelthau betont hatte, dass zu kurze Untersuchungen nicht einwurfsfrei wären: es differire nämlich manchmal die Wärmebildung schon im fieberfreien Zustande während einzelner Stunden. Unsere Normalversuche dauerten mindestens (und dies nur in ganz vereinzelten Fällen) 4 ½, meist aber 10—20 Stunden. Wir fanden übrigens die stündliche Abgabe und Production der Wärme, die mehrfach bei unseren langdauernden Versuchen im Einzelnen verfolgt wurde, ausserordentlich gleichmässig, wenigstens bei Meerschweinchen in den Fällen, in welchen das Barometer keine beträchtlichen oder nur sehr langsam verlaufende Schwankungen machte. Dann war sowohl die Wärmeabgabe durch Leitung und Strahlung, als auch die durch Wasserverdampfung sehr gleichmässig, bei Meerschweinchen noch mehr als bei Kaninchen.

*) Vgl. die Arbeiten von Rubner, May, Nebelthau.

Am Ende des Normalversuches erzeugten wir das Fieber und wählten hierfür Körper der verschiedensten Art, um eine möglichst vollständige Uebersicht über ätiologisch verschiedene Fieber zu bekommen. Wir injicirten einmal wohl charakterisirte chemische Stoffe Argentum nitricum in 3 proc. Lösung (davon 5 ccm), Deuteroalbumose, die durch Pepsinverdauung aus Fibrin hergestellt war, Deuteroalbumose auf gleiche Weise aus Leibern von Bacterium coli bereitet, und Deuteroalbumose, welche wir aus faulendem Fibrin gewannen. Wir impften sodann Thiere mit Pneumobacillen (aus pneumonischem Sputum gezüchtet und auf ihre Virulenz geprüft). Durch Herrn Geheimrath Pfeiffer in Weimar wurden wir auf ein Protozoon der Klasse der Sarcosporidien aufmerksam gemacht, welches meist in der Oesophagusmusculatur des Schafes lebt und Kaninchen, in kleinen Dosen injicirt, entweder Fieber, häufiger noch Collaps mit Temperaturabfall erzeugt. Ferner wurde die übliche Peptonbouillon, in welcher virulentes Bacterium coli, Pyocyaneus, Milzbrand, Typhus, Prodigiosus 24 Stunden bei Bruttemperatur gewachsen waren, im Autoclaven sterilisirt und in Dosen von je 10 ccm Thieren unter die Haut gespritzt. Zum Versuch dienten Kaninchen, Hühner, Tauben und Meerschweinchen; die Deuteroalbumosen wurden sowohl gesunden, wie tuberculösen Thieren eingespritzt (3—5 Wochen nach Infection mit Tuberkelbacillen in die Bauchhöhle). Für alle anderen Versuche nahmen wir entsprechend unseren früheren Erfahrungen stets frische Thiere. Wir gehen hier nur auf die am Säugethier gewonnenen Resultate ein. Wie die Grenzen der normalen und fieberhaften Temperatur bei ihnen liegen, haben wir früher erörtert.

Zunächst zeigten sich grosse und ungeahnte Schwierigkeiten mit der Erzeugung des Fiebers; nach früheren reichlichen Erfahrungen hatten wir solche absolut nicht erwartet.

Die ersten Versuche nahmen wir mit Albumose vor. Dabei ergaben sich leider zwei Dinge. Einmal riefen Präparate, welche frische, dem Stall entnommene Thiere in heftiges Fieber versetzten, bei Meerschweinchen nach mehrtägigem Hunger nur geringe Temperatursteigerung hervor, liessen sie manchmal gänzlich vermissen oder tödteten sogar die Thiere unter starkem Temperaturabfall genau in der gleichen Weise, wie sie sonst auf tuberculöse Meerschweinchen wirkten. Das sind ganz ähnliche Schwierigkeiten, wie sie zahlreiche andere Beobachter bei der Erzeugung des septischen Fiebers hatten. Wir beabsichtigen, anderen Ortes auf diese merkwürdige Erfahrung einzugehen. Hier ist nur zu erörtern, wie wir doch unser Ziel noch erreichten. Wir haben einige unserer Thiere mit so geringen Mengen von Hafer und Rübe gefüttert,

natürlich sowohl während des Normal-, wie während des Fieberversuches, dass sie ihr Gewicht gerade erhielten. Dadurch ist ein gleichmässig verlaufender Zustand hergestellt, denn, wie Rubner mit Sicherheit erwies[41]), ist die Wärmeproduction eines Thieres dessen Nahrung an calorischem Werth das im Hunger Zersetzte nicht wesentlich überschreitet, etwa die gleiche wie während des Hungers. Oder wir begannen sofort im Beginn des 2. Hungertages einen 8—10stündigen Normalversuch und nahmen danach sofort die Einspritzung vor. Um diese Zeit wirkten unsere Mittel noch sicher, und andererseits wurden doch, wie bekannt, und wie wir uns selbst überzeugten, Zeiten gleichen Stoffwechsels mit einander verglichen. So konnten wir die durch den Hungerzustand gegebenen Schwierigkeiten genügend ausgleichen.

Wurden lebende Mikroorganismen zur Erzeugung des Fiebers verwandt, so machte uns der Hungerzustand der Thiere nie Schwierigkeiten. Auch chemische Stoffe, deren Entstehung auf Bakterien zurückzuführen war, wirkten bei unseren Hungerthieren in der Regel gut pyrogen.

Eine zweite unangenehme Erfahrung lag in der ungleichen Wirksamkeit verschiedener Albumosenpräparate; auch darauf denken wir anderen Ortes einzugehen.

Nach der Injection nahmen wir die Thiere öfters aus dem Apparat, um sie zu messen. Die Temperaturbestimmung wurde natürlich mit allen Vorsichtsmaassregeln immer in gleicher Rectumtiefe (5—6 cm) ausgeführt. Bei genügender Uebung hat das Messen der Thiere keinerlei Störung der calorimetrischen Beobachtungen im Gefolge.

Drei Perioden sind zu unterscheiden, wenn man den Gang der Temperatur verfolgt: die Zeit ihres Ansteigens, ihrer Höhe und ihres Abfalles. Nicht immer wurden die Perioden getrennt untersucht, aber doch so oft, dass wir über jede einzelne genügend unterrichtet sind.

Die Beobachtungen geben bei dem von uns benutzten Verfahren eine Anschauung über die Wärmeabgabe; die Production wird berechnet aus ihr, dem mittleren Gewicht des Thieres, seiner Anfangs- und Endtemperatur, sowie der specifischen Wärme des Thierkörpers. Als solche benutzten wir die allgemein angegebene Zahl 0,83. So gewann man eine, wie wir glauben, richtige Anschauung von Wärmebildung und Wärmeabgabe bei Fiebern verschiedensten Ursprunges und über die Vorgänge während der einzelnen Perioden. Jede von ihnen dauerte immer eine Reihe von Stunden oder selbst Tage, so dass der einzelne Versuch sich oft über mehrere Tage hinter einander erstreckte.

Temperaturanstieg.

Der Temperaturanstieg (vgl. Tabelle) erfolgte stets unter Erhöhung der Wärmebildung; nur in zwei Fällen war dieselbe sehr gering, in allen anderen deutlich, zuweilen sogar grösser als auf der Höhe des Fiebers; im Mittel verhält sie sich zu der der Norm wie 110:100. Die Steigerung der wärmebildenden Umsetzungen im Organismus geht der Grösse des Temperaturzuwachses keineswegs parallel, sondern es machen sich einmal Einflüsse der Fieberursache, besonders aber solche der Individualität im höchsten Maasse geltend. Denn bei der gleichen Krankheit können geringe Temperatursteigerungen einmal mit starker Erhöhung der Wärmebildung einhergehen, und andererseits werden manchmal hohe Eigentemperaturen erreicht, obwohl der kranke Organimus nur wenig mehr Wärme bildete als der gesunde.

Die Wärmeabgabe verhält sich in ihren Componenten verschieden; die durch Leitung und Strahlung an die Umgebung ist fast immer herabgesetzt, die durch Wasserverdampfung ebenfalls öfters kleiner als in der Norm, aber manchmal doch schon, wenn auch nur in geringem Maasse, erhöht. Man sieht: — und darin ist J. Rosenthal vollkommen beizustimmen, — das Thier, dessen Temperatur wächst, schränkt im allgemeinen all seine Wärmeabgabe möglichst ein und benutzt die erhöhte Bildung von Wärme, um seine Eigentemperatur mehr und mehr zu steigern. Dass die Wasserverdampfung häufig schon grösser ist, erscheint verständlich, denn sie hängt ja nicht nur von dem Bedürfniss der Abkühlung, sondern auch von der Zersetzung wasserstoffhaltiger Körper ab; die Oxydationen sind aber, wie oben erwähnt, während dieser Periode schon stets erhöht. In allen diesen Verhältnissen besteht weder zwischen verschiedenen Thieren, noch zwischen Fiebern aus verschiedener Ursache irgend ein charakteristischer Unterschied. Aber es sind auch nicht alle Fälle streng unter ein Schema zu bringen, sondern in Nr. 38, 39 und 63 unserer Versuche finden wir in der That eine, wenn auch zum Theil geringe, Vermehrung der Wärmeabgabe schon während des Fieberanstiegs. Es dürfte dies mit grosser Wahrscheinlichkeit sich folgendermaassen erklären. Wie wir später sehen werden, ist auf der Höhe des Fiebers die Wärmeabgabe in der Regel gesteigert. Beide Perioden, die des Temperaturanstiegs und der Fieberhöhe für die Berechnung scharf von einander abzugrenzen, ist aber oft schwer, ja unmöglich, und sehr leicht können deswegen die für die Höhe des Fiebers charakteristischen Verhältnisse sich manchmal schon während des Temperaturanstiegs und besonders an dessen Ende geltend machen.

Höhe des Fiebers.

Nachdem die Höhe des Fiebers erreicht war, beobachteten wir immer, ausser in wenigen Fällen, eine Erhöhung der Wärmebildung (vgl. Tabelle). Die grösste Steigerung verhielt sich wie 160: 100, die niedrigste wie 107:100, das Mittel lag bei 119. Die absoluten Zahlen sind natürlich nur als Annäherungswerthe zu gebrauchen, was wir über die Abgrenzung der Perioden sagten, gilt auch hier. Wiederum fehlt jede Beziehung zwischen Höhe des Fiebers und Steigerung der Wärmebildung ebenso wie zwischen diesen und den speciellen Ursachen des Fiebers. Einzelne Fiebergifte schienen uns zuweilen die Oxydationen besonders stark anzufachen, z. B. das des Typhus. Allein durch andere Erfahrungen wurden wir doch wieder in der Vorstellung wankend gemacht, dass gesicherte Beziehungen zwischen Art eines pyrogenen Stoffes und Grösse der von ihm hervorgerufenen Oxydationen bestehen. Jedenfalls sahen wir viel häufiger noch der gleichen Einwirkung, z. B. nach Injection von Albumosen die Wärmeproduction ganz ausserordentlich wechseln. Der Ernährungszustand und die individuelle Art der Reaction gegen eine Fieberursache, spielen, wie uns auch die Erfahrung am Krankenbett lehrt, eine sehr grosse Rolle.

Von der Steigerung der Wärmebildung ist ein Theil wiederum als Folge der veränderten Athemmechanik anzusehen. Er ist sicher gering. Zwar können wir ihn nicht einmal annähernd schätzen, aber jedenfalls waren Veränderungen der Athmung bei unseren Thieren kaum bemerkbar. Ein weiterer Theil der producirten Wärme dürfte eine directe Folge der Temperaturerhöhung sein. Wie Pflüger[25b]) fand, wachsen am Kaninchen bei künstlicher Erhöhung der Körpertemperatur um 1° die Oxydationen etwa um 6 Proc. Wenn man dies alles in Betracht zieht, fällt die von der Fieberursache abhängige Erhöhung der Wärmebildung noch kleiner aus, als oben berechnet ist. Es ergaben sich also Zahlen, welche mit den in der letzten Zeit durch gute, zum Theil andere Methoden an Mensch und Thier gewonnenen, ganz auffallend übereinstimmen. Allerdings ist zu bedenken, dass für den Schluss der als Fieberhöhe gerechneten Zeit sich dieselben Verhältnisse geltendmachen wie für das Ende des Temperaturanstiegs. Eine präcise Abgrenzung gegen die nun folgende Periode des Fieberabfalles ist eben nicht immer möglich. Wie wir noch sehen werden, sinkt aber in diesem letzten Stadium die Wärmebildung oft. Das könnte also einen Einfluss auf unsere Zahlen haben und manche derselben für die reine Fieberhöhe verhältnissmässig etwas zu niedrig gestalten. Immerhin doch möchten wir nochmals besonders auf die

sehr gute Uebereinstimmung zwischen den von uns gewonnenen Ergebnissen mit denen der anderen sicheren Untersuchungen hinweisen.

Die Wärmeabgabe ist in unseren Fällen auf der Höhe des Fiebers immer dann erhöht, wenn wir eine stärkere Production von Wärme als in der Norm gefunden hatten. Und das beobachteten wir ja fast immer (Ausnahmen z. B. Nr. 44, 51, 57, 58). Das Ergebniss unserer Versuche stimmte also auch darin mit denen anderer Untersuchungen, wir nennen nur die Nebelthau's, vollkommen überein. War einmal die Steigerung der wärmebildenden Processe nachgewiesen, so erscheint dieses Verhalten der Wärmeabgabe nothwendig, denn nur dadurch ist es verständlich, dass die Eigentemperatur des Organismus nicht unbegrenzt weiter wächst. Es wird also ebenso wie beim Gesunden mehr Wärme, als zur Erhaltung der Eigentemperatur unumgänglich nöthig ist, gebildet und deswegen auch mehr davon abgegeben. Das trifft gleichmässig alle die verschiedenen Fieberformen, welche wir untersuchten, und denen ja die mannigfaltigsten Ursachen zu Grunde lagen.

Wie verhalten sich nun die einzelnen Componenten der Wärmeabgabe? Das ist von grossem Interesse, denn da, wie wir sehen werden, theoretisch unser Hauptinteresse sich der Wärmeabgabe zuwenden muss, so könnte vielleicht die Untersuchung ihrer verschiedenen Seiten aufdecken, worin der Mangel liegt. Sie findet, wie bekannt, auf drei Wegen statt, einmal durch Leitung und Strahlung, besonders von Seiten der Körperoberfläche, und dann durch Wasserverdunstung; diese dürfte bei unseren Thieren, welche ja nicht schwitzen, in allererster Linie auf der Lungenoberfläche erfolgen. Da ergiebt sich nun, dass die Vertheilung der Wärmeabgabe auf Leitung und Strahlung einer-, und auf Wasserverdunstung andererseits während des Fiebers gegen die Norm nicht wesentlich geändert ist. Dies gilt für alle unsere Versuche und diese fanden bei mittlerem Feuchtigkeitsgehalt der Luft statt (vgl. Methodik). Die absolute und procentische Höhe der Wasserverdunstung wechselt individuell beträchtlich. Berechnen wir, wieviel procentarisch von der Gesammtwärmeabgabe die Wasserverdunstung ausmacht, so finden wir durchschnittlich aus unseren zahlreichen Beobachtungen für das

gesunde Kaninchen	16,6 Proc.
fiebernde "	17,2 "
gesunde Meerschweinchen	15,6 "
fiebernde "	15,3 "

also Zahlen, welche recht nahe bei einander liegen und auch gut zu denen Nebelthau's passen.

Ueber die Ausschläge, welche durch individuelle Schwankungen

vorkommen, geben folgende Zahlen Aufschluss. Es macht die Wärmeabgabe durch Wasserverdunstung procentarisch aus, für das

	im Maximum	im Minimum
gesunde Kaninchen	24,3 Proc.	8,8 Proc.
fiebernde =	23,3 =	11,8 =
gesunde Meerschweinchen	23,5 =	9,9 =
fiebernde =	24,1 =	10,9 =

Diese individuellen Variationen sind also stark, doch in Wirklichkeit nicht so beträchtlich, wie sie nach der Tabelle scheinen, denn jene Extremzahlen sind selten, und fast alle anderen liegen recht nahe um den Mittelwerth herum (vgl. Tabelle).

Wenn die während des Fiebers durch Wasserverdunstung abgegebene Wärme im Vergleich zur Norm procentarisch nicht verringert ist, so dürfen wir deswegen noch nicht sie für ungestört halten. Denn es fragt sich: bleibt denn auch sonst, wenn die Wärmebildung im Organismus steigt, ohne dass gleichzeitig seine Eigentemperatur mit wächst, wenn also die Art der Wärmeabgabe die reichlicher gebildete Wärmemenge ausgleicht, bleibt auch dann das oben genannte Verhältniss unverändert, oder ist dann etwa die Wasserverdunstung viel mehr erhöht, so dass das Gleichbleiben derselben beim Fieber etwas für diesen Zustand Charakteristisches und etwas Krankhaftes bedeutet? Darüber geben uns Untersuchungen von Rubner[43]) und Wolpert[55]) Auskunft. Rubner zeigte, dass bei einem Manne, der leichte Arbeit verrichtet, 87 Proc. der gesammten Wärmeabgabe durch Wasserverdampfung geleistet wird, und in Wolpert's schönen Untersuchungen, welche im Rubnerschen Institut ausgeführt wurden, sehen wir ebenfalls unter sonst gleichen äusseren Bedingungen das Verhältniss von Kohlensäure- und Wasserausscheidung sich bei der Arbeit so ändern, dass eine nicht nur absolut, sondern auch relativ stärkere Wasserdampfabgabe bei Steigerung der Wärmeproduction anzunehmen ist. Wenn also die Wärmebildung des nichtfiebernden Menschen bei mittlerer Temperatur und mittlerem Feuchtigkeitsgehalt der Luft wächst, so wird ein grösserer Theil der gesammten Wärmeabgabe durch Wasserverdunstung besorgt, als in der Ruhe. Dagegen bleibt bei der fieberhaften Steigerung der Oxydationen das gegenseitige quantitative Verhältniss der verschiedenen Arten der Wärmeabgabe unverändert. Weitere Beobachtungen in dieser Richtung sind dringend erwünscht. Vor allem wäre es wichtig, die Wasserverdampfung des fiebernden Menschen sorgfältig zu untersuchen. Immerhin liegt jetzt schon die Annahme nahe, dass wir für die Entstehung der fieberhaften Temperatursteigerung die mangelhafte Wärme-

abgabe im Ganzen und die zu geringe Wasserverdunstung speciell verantwortlich machen müssen. Auf sie wird künftig besonders geachtet werden müssen.

Temperaturabfall.

Der Temperaturabfall erfolgte, soweit wir ihn für sich beobachtet haben, nicht einheitlich. Meistens ist die Wärmeproduction herabgesetzt: sie wird nicht nur kleiner als die fieberhafte, sondern sie sinkt unter die der Norm. Der Organismus giebt dann zuweilen auch wenig Wärme ab; seine Temperatur fällt hauptsächlich wegen der verminderten Heizung. Doch gilt dies nicht streng; in anderen Fällen trägt bei verminderter Erzeugung von Wärme die Grösse ihrer Abgabe zum Temperaturabfall bei. Ob der eine oder andere Weg beschritten wird, hängt nicht mit der Ursache des Fiebers zusammen. Das geht jedenfalls mit Sicherheit aus unseren Versuchen hervor. Die näheren Gründe sind unbekannt.

Sehr interessant scheinen uns die nahen Beziehungen zu sein, welche sich auch in unseren Untersuchungen zwischen Fieber und den sogenannten **Collapsen** herausgestellt haben. Wir wollen unter Collaps das mehr oder minder rasche Absinken der Temperatur verstanden wissen, welches unter dem Erscheinungen auftritt, die man in der Klinik bisher als „Herzschwäche“ bezeichnet hat. Diese Zustände sind deswegen von grosser Bedeutung, weil sie auch bei den fieberhaften Infectionskrankheiten des Menschen eine der Hauptgefahren bilden; es drohen dieselben namentlich Leuten mit geschwächter Constitution, in Sonderheit solchen mit schlechten Kreislaufsorganen. Wie die wichtigen Untersuchungen[44c]) von Romberg mit Pässler und Bruhns ergeben, ist die für den Collaps charakteristische Kreislaufsveränderung die centrale Lähmung des Splanchnicusgebietes. Das Blut häuft sich im Unterleib an, Blutdruck und Temperatur sinken. Solche Collapse finden sich sehr häufig nach Darreichung grösserer Dosen (0,3—0,5) Deuteroalbumose bei schwächlichen Thieren, besonders wenn sie einige Tage gehungert hatten. Wie wir oben schon erwähnten, ist nach längerem Hungerzustand bei kleinen Thieren, die ja procentarisch sehr viel an Gewicht verlieren, die Erzeugung von Fieber mit chemischen Substanzen, oft schwierig. Ja, gar nicht selten beobachtet man sogar statt der erwarteten Temperatursteigerung einen tödtlichen Collaps. Mit Sicherheit erzeugt man einen solchen bei Thieren, welche 3—5 Wochen tuberculös waren, durch grosse Dosen Deutero- oder entsprechende von

Bakterienalbumose; von jener sind 0,3—0,5 g, von dieser 0,05—0,1 g nothwendig. Sowohl die tuberculösen, wie die blos schwächlichen hungernden Thiere werden dann kühler und kühler, die Haare sträuben sich, die Beine werden paretisch, manchmal stellen sich Krämpfe ein, und schliesslich schlafen die Meerschweinchen bei ganz tiefer Temperatur (um 32 ^{0}) ein. Nur wenige erholen sich wieder, nachdem die Temperatur einmal abgefallen ist. Doch geschieht das kaum je, wenn sie schon tiefere Grade erreicht hat.

Die Section ergab bei den mit Tuberkelbacillen inficirten Thieren immer die bekannten Zeichen starker Reaction: Blutungen an den tuberculösen Herden, sowie in Leber und Milz und stärkste Erweiterung der Gefässe im Unterleib. Auch die nicht tuberculösen Thiere, welche nach Albumosevergiftung in Collaps verfielen, wiesen jene ausserordentliche Hyperämie des Splanchnicusgebietes auf.

Die calorimetrische Untersuchung dieses merkwürdigen Zustandes (s. Tabelle) zeigte nun, dass er fast stets mit einer beträchtlichen Herabsetzung der wärmebildenden Processe verläuft, man darf sagen: durch sie erzeugt ist. Im Mittel fanden wir bei tödtlichen Collapsen die Wärmebildung im Vergleich zur Norm etwa wie 72:100, die tiefste Zahl, welche wir, und zwar öfters beobachteten, war 54:100. Also jedenfalls eine sehr starke Verminderung der Oxydationen. Erreichte der Temperaturabfall des Thieres nicht so hohe Grade, so dass er entweder nicht tödtlich wurde, oder dass wenigstens der Tod des Thieres erst nach ungefähr 30 Stunden eintrat, so war auch die Verminderung der Wärmebildung wesentlich geringer (im Durchschnitt nach unseren Versuchen wie 93:100). Zuweilen sahen wir sie dabei sogar in geringem Maasse gesteigert. Die Wärmeabgabe ist bei diesen Collapsen verschieden, doch jedenfalls sehr viel häufiger vermindert als vermehrt. Also das Sinken der Temperatur wird meist nicht erreicht durch eine gleichzeitige Herabsetzung der Wärmeproduction und Steigerung der Wärmeabgabe, sondern diese ist — auch das scheint uns bemerkenswerth — in der Regel gleichzeitig vermindert. Am stärksten trifft die Herabsetzung die Leitung und Strahlung von Seiten der Haut. Die Wasserverdunstung ist absolut recht häufig ebenfalls herabgesetzt, procentarisch aber, da sie nicht in gleichem Maasse abnimmt, gesteigert. In unseren Fällen werden im Collaps 19,1 Proc. der gesammten Wärmeabgabe durch sie geleistet gegen 15,6 Proc. der Norm. Tuberculöse Thiere verhalten sich nicht anders als einfach schwache oder hungernde.

Im Einzelnen finden wir noch vielfach Besonderheiten. Ueber je längere Zeit sich der Collaps erstreckt, desto geringer ist der die

Wärmebildung mindernde Einfluss. Es kann dann sogar — und dies erscheint uns wichtig — noch eine schwache Erhöhung der Oxydationen vorhanden sein, sie ist um so deutlicher ausgesprochen, je mehr dem Sinken der Temperatur eine Steigerung vorausgeht. Fieber mit Erhöhung der Wärmebildung und Collaps mit Herabsetzung derselben liegen also sehr nahe bei einander. Ob das eine oder andere eintritt, hängt ab von der Menge des verabreichten Stoffes und — allgemein gesagt — von dem Zustande des vergifteten Thieres. Die Beziehung zur Grösse der Dosis lässt sich am deutlichsten an tuberculösen Thieren zeigen. Dazu passen alte Erfahrungen auch aus zahlreichen anderen Fieberversuchen, dass kleine Mengen einer differenten, lebenden oder todten Substanz Fieber, grosse Collaps erregen, und dass, wie wir hinzufügen dürfen, kleine die wärmebildenden Processe steigern, grosse sie herabsetzen. Ueber den Einfluss, den der jeweilige Allgemeinzustand des Thieres auf diese Verhältnisse hat, kann man sich nur unbestimmte Vorstellungen machen. Jedenfalls stimmen auch hier experimentelle und klinische Thatsachen überein: Geschwächte Individuen collabiren leicht, hungernde Thiere um so sicherer, je mehr sie durch den Hunger angegriffen sind, also kleine eher als grosse.

Sehr merkwürdig ist das Verhalten der Thiere, welche schon sehr schwer tuberculös sind. Auf grosse Dosen collabiren sie natürlich; auf kleine dagegen lassen sich fieberhafte Reactionen nicht mehr erzielen, sondern die Temperatur kann unverändert bleiben, oder auch hier tritt schon ein Collaps ein. Es stimmen in dieser Beziehung unsere Erfahrungen mit denen von Eber[26]) überein, dass sehr schwer tuberculöse Rinder in manchen Fällen keine Tuberculinreaction mehr zeigen. Man wird ein derartiges Verhalten in Bezug auf die Temperatur als einen Mittelzustand zwischen Fieber und Collaps auffassen dürfen. Auch aus der menschlichen Pathologie ist genügend bekannt, wie häufig schwache, elende, alte Leute bei Infectionskrankheiten kein oder nur geringes Fieber bekommen, wie sie oft sogar gleich von Anfang an collabiren.

Nicht zu selten collabirt ein Thier erst, nachdem eine Temperatursteigerung vorausgegangen ist (z. B. Tabelle Nr. 49, 51, 54). In solchen Fällen sind die Verhältnisse ausserordentlich verwickelt, weil der zeitliche Verlauf von Veränderung der Temperatur und der Wärmeproduction sich nicht streng decken. Es kann also die Temperatur noch hoch, die Wärmebildung aber bereits herabgesetzt sein.

Solche Befunde, sowie die bereits betonte Schwierigkeit in der Abgrenzung der einzelnen Fieberperioden, sind für die Erklärung

mancher Befunde von Vereinigung hoher Temperaturen mit Verminderung der Wärmebildung sicherlich heranzuziehen. Besonders, wenn mit dem Zuntz-Geppert'schen Verfahren gearbeitet wird, sind solche sehr wohl möglich. Denn mit ihm gewinnt man nur kurze Ausschnitte aus einem Krankheitsverlauf, und es ist dann leicht, solche Momente zu treffen, in denen hohe Eigenwärme mit sinkender Wärmeproduction verbunden ist. Auch wir könnten dies durch besondere Berechnung einzelner Stunden erweisen.

Indessen findet zuweilen wirklich während eines ganzen Fieberverlaufes keine erhöhte Wärmeproduction statt. Dann kann das Bestimmende eine Neigung des Thieres zum Collaps sein, sei es, dass die fiebererzeugende Substanz für das Individuum etwas zu reichlich gegeben, sei es, dass das Thier sehr schwach war. So beobachteten wir einmal (Nr. 44) nach Injection von Pyocyaneusbouillon, welche am Kaninchen sonst hohes Fieber mit kräftiger Steigerung der Wärmebildung erzeugte, an einem Thier einen Collaps mit Herabsetzung der Wärmeproduction (93 : 100). Allmählich erholte sich das Thier, und nach etwa 10 Stunden entstand hohes Fieber. Während dessen erhob sich die Wärmeproduction nur wie 103 : 100. Und bei einem tuberculösen Meerschweinchen stieg nach Einspritzung von 0,05 g Deuteroalbumose die Temperatur um 1,5 °, um dann sofort zu sinken und in tödtlichen Collaps überzugehen. Hier haben wir die ganze Periode, während der die Eigenwärme höher war als vor der der Injection, untersucht, und die Wärmebildung ergab sich wie 92:100, also schon herabgesetzt, im ausgebildeten Collaps sank sie dann auf 58:100.

Auch einen der gewissermaassen mitten zwischen hohem Fieber und Collaps dazwischen stehenden Zustände konnten wir beobachten (Nr. 55). Die Temperatur eines tuberculösen Meerschweinchens stieg nach Einspritzung von 0,15 g Tuberculin 1,5 °, dann ging sie wieder zur Norm zurück. Während des Fiebers war die Wärmebildung wie 102:100, nach demselben, als die Temperatur wieder sich auf der Norm hielt, wie 98:100 — also beide Male eigentlich keine Veränderung.

Aus diesen Beziehungen erklärt sich Manches, sowohl in unseren eigenen Versuchen als auch in den früher mitgetheilten. Z. B. waren in dem einen Falle von Kraus die verhältnissmässig wenig erhöhten Zahlen für den Sauerstoffverbrauch an einer Kranken gewonnen, deren Fieber während der Untersuchung einen ausgesprochen remittirenden Charakter trug, und Loewy macht schon auf die gleichen Verhältnisse bei seinen Beobachtungen aufmerksam.

Immerhin lassen doch manche Befunde von Fieber mit geringer Wärmebildung derartige Beziehungen sicher ausschliessen. So z. B. bei

Nebelthau: am 2. Tage eines Rothlauffiebers war die Wärmebildung wie 98:100, also etwa normal. Auch wir sahen zwei fieberhafte Zustände nach Einspritzung von Milzbrandbouillon, in denen die Wärmebildung sich wie 96 und 97:100 verhielt, also eher etwas herabgesetzt war (Nr. 57, 58). Einen Collaps konnten wir nicht nachweisen. Die Temperatursteigerung war hier verhältnissmässig kurz und nicht hoch; wir vermutheten erst, dass der niedrige Werth der Wärmeproduction damit im Zusammenhang steht, und untersuchten deswegen lediglich die Zeit des Anwachsens der Eigenwärme für sich — doch ohne anderes Ergebniss. Es bestand hier in der That Fieber ohne Erhöhung der Oxydationen. Die besondere Krankheitsursache kann nicht die Schuld tragen, denn in einem anderen Milzbrandfalle war die Steigerung der Wärmeproduction, trotz geringer Temperaturerhöhung, sogar beträchtlich.

Wir müssen also unsererseits zugeben, dass es Fieber giebt, welche ohne nachweisbare Steigerung der Wärmeproduction verlaufen können, wenn das auch die seltene Ausnahme ist. In einem Theil der Fälle ist ein beginnender Collaps die Ursache dieser Depression der Oxydations-Vorgänge, in einem anderen machen sich die den Temperaturabfall begleitenden Vorgänge schon bemerkbar. Auch körperliche Schwäche und mangelhafter Ernährungszustand sind von Bedeutung, sie waren es z. B. wohl bei den Kranken von Kraus, welche am Ende eines schweren Typhus standen. In einer letzten Gruppe von Fällen haben wir keine Vorstellung von den Ursachen.

Alle Untersuchungen, die überhaupt Fieber ohne Steigerung der Wärmeproduction beobachteten, stimmen darin mit Sicherheit überein: Ob ein Fieber mit Erhöhung der Wärmebildung (der gewöhnliche Fall) oder ohne solche einhergeht (die seltenere Ausnahme) hängt nicht von seiner Aetiologie ab.

Es soll damit selbstverständlich nicht gesagt sein, dass die Ursache des Fiebers überhaupt ohne Einfluss auf die Höhe der Oxydationen ist. Denn durch diese Ursache sind ja zahlreiche Momente bedingt, welche an sich, ganz unabhängig davon ob überhaupt ein fieberhafter Zustand besteht, von grösstem Einfluss auf den Stoffhaushalt sind. Die Grösse der Wärmebildung hängt, wie schon Kraus und Loewy betonten, in erster Linie von der Muskelthätigkeit ab und weiter von der Schnelligkeit, mit der ein kräftiger Körper in den fieberhaften Zustand versetzt wird. Auf diese Verhältnisse ist aber selbstverständlich die Fieberursache von erheblichem Einfluss.

Auf die Art der im Fieber zersetzten Stoffe gehen wir natürlich nicht ein, da auf Grund unserer Versuche nichts Neues darüber ausgesagt werden kann. Wir möchten auch diese Frage durch die besten

darüber mitgetheilten Untersuchungen bis zu einem gewissen Grade für abgeschlossen halten.

Nur zwei Dinge sind noch zu besprechen. Zunächst die Quellen der Wärmebildung im fiebernden Organismus; wir haben absichtlich immer synonym von Wärmebildung und Oxydationen gesprochen. Denn wir sind der Meinung, dass ebenso wie im gesunden Thier, so auch im fiebernden, die chemischen Vorgänge die einzige Quelle der Wärme sind. Für den Gesunden ist das durch Rubner einwurfsfrei dargethan. Für den Fiebernden wurden Zweifel geäussert: Herz[8]) suchte diesse Wärmebildung durch andere Vorgänge, besonders durch Wasserbindungen und Quellungen zu erklären. Das kann jetzt auf Grund unserer Untersuchungen wohl endgiltig abgelehnt werden. Denn durch Vergleichung von ihnen mit denen von Kraus, Loewy, Nebelthau und May dürfen wir auch im fiebernden Organismus die Zersetzung von Nahrungs- und Körperbestandtheilen, also Spaltungen und Oxydationen als einzige Quelle der Wärme ansehen. Die guten Untersuchungen über die Grösse der Oxydationen des Fiebernden, sowie die über seine Wärmebildung, also die Resultate der directen und indirecten Calorimetrie, stimmen so völlig überein, die Beobachtungen sind so zahlreich und so vielfach variirt, dass ein Zweifel wohl nicht mehr bleiben kann. Der Skeptiker könnte vielleicht am gleichen Thier eine gleichzeitige Untersuchung der Stoffzersetzung und der Wärmeabgabe nach Rubner's Vorgang verlangen. Wir hatten sie auch beabsichtigt, unterlassen sie aber, weil wir sie aus dem eben angeführten Grunde für unnöthig halten.

Und noch ein zweites. In dem Wechsel der Anschauungen über das Fieber wurde für die Erklärung der Temperatursteigerung bald der veränderten Bildung, bald der gestörten Abgabe von Wärme die grössere Bedeutung zugesprochen. Auch darüber dürfen jetzt wohl bis zu einem gewissen Grade bindende Anschauungen geäussert werden können. In allen Versuchen, welche die Wärmeproduction richtig beurtheilen und zergliedern, hat sich der auf den fieberhaften Process als solchen fallende Antheil als recht gering erwiesen. Jedenfalls ist er viel kleiner als die Steigerungen der Wärmeproduction, welche im alltäglichen Leben immer vorkommen und stets ausgeglichen werden. Also die Oxydationen mögen in einem Fieber gesteigert sein oder nicht, der vornehmliche Grund der Temperatursteigerung liegt, wie schon Senator hervorhob, immer in der mangelhaften Wärmeabgabe.

Damit möchten wir eine lebhafte Wärmeproduction keineswegs als bedeutungslos darstellen. Wenn die Wärmeabgabe ungenügend

ist, werden vielleicht für die Steigerung der Temperatur lebhafte Oxydationen von besonderer Bedeutung sein. Doch wie sich da die genaueren Beziehungen gestalten, müssen erst weitere Untersuchungen lehren und mit solchen sind wir beschäftigt.

Methodik.

Wir wählten das von Rubner erdachte und beschriebene Luftcalorimeter.[38] Es gestattet, die von einem Thier durch Leitung und Strahlung und gleichzeitig auch die durch Wasserverdampfung abgegebene Wärmemenge vollständig zu bestimmen. Darin liegt der ausserordentliche Vorzug des Rubner'schen Apparates vor den anderen (Richet, d'Arsonval, Rosenthal), denn wie Rubner selbst schon hervorhob und seitdem von späteren Untersuchern bestätigt wurde (so von Nebelthau und von uns), sind einwandfreie Ergebnisse nur zu erzielen bei Berücksichtigung der gesammten Wärmeabgabe eines Thieres. Wie nothwendig es ist, auch die Wasserverdampfung zu untersuchen, erwähnten wir Eingangs schon. Wassercalorimeter dürften, nachdem die vielfachen Vortheile der mit Luft gefüllten Apparate erkannt sind, nur noch selten benutzt werden, sie sind eben viel schwerfälliger zu handhaben.

Unser Apparat war von W. Hoffmeister in Berlin dem in der Marburger Festschrift für C. Ludwig beschriebenen*) nachgebildet; es ist ein Luftcalorimeter mit Wassermantel. Wir wählten diese Form des Apparates und nicht das einfache Luftcalorimeter, weil wir die Umgebungstemperatur des zu untersuchenden Thieres willkürlich zu ändern im Stande sein wollten. Das eigentliche registrirende Luftcalorimeter ist hier in ein Wasserbad versenkt. Die Temperatur desselben kann, da sie durch einen Gas- und Kaltwasserregulator beherrscht wird, für Tage und Wochen so gehalten werden, dass sie nur um wenige (1—2) Zehntelgrade schwankt. Nur muss, wenn man dies bequem erreichen will, die Temperatur des Wasserbades immer (mindestens 1°) höher sein als die des Zimmers. Wir hatten unseren Apparat deswegen im Winter anders als im Sommer eingestellt.

Die Dimensionen unseres Calorimeters waren kleiner als die des Rubner'schen — wollten wir doch vor allem kleinere Thiere (Meerschweinchen, Kaninchen, Vögel) in den Bereich unserer Untersuchungen ziehen, und es müssen, wenn man genügend grosse Ausschläge haben will, die Grössenverhältnisse der messenden Räume den von den Thieren abgegebenen Wärmemengen angepasst sein.

*) Weitere Beschreibungen des Apparates finden sich bei Rubner, Zeitschr. f. Biologie. N. F. Bd. XII. S. 73 und bei Cramer, Archiv f. Hygiene. Bd. X.

Die Bestimmung der durch Leitung und Strahlung abgegebenen Wärme erfolgte genau nach Rubner's Vorschrift: wir ermittelten die Volumänderungen eines den Aufenthaltsraum des Thieres umgebenden Luftraumes (Mantelraum) bei constantem Druck. Durch die Beobachtung der Volumschwankungen eines zweiten Luftraumes (Correctionsapparat) konnten die Variationen des Luftdruckes und die allerdings sehr unbeträchtlichen Temperaturschwankungen des umgebenden Wasserbades untersucht und in Rechnung gestellt werden. Unser Versuchsraum hatte eine Grösse von ca. 25 Litern, der Mantelraum fasste ca. 35,5, der Correctionsapparat ca. 19,7 Liter. Das Verhältniss der beiden letzteren war also nach den Maassen wie 1 : 1,8. Beobachtungen, in denen bei gleichbleibender Temperatur des Wasserbades, lediglich die Schwankungen des Luftdruckes aufgezeichnet wurden ergaben ebenfalls das Verhältniss der beiden Räume wie 1 : 1,8, wir haben also diesen Werth als Correctionsziffer für die Angaben des Controlapparates in unsere Rechnungen eingestellt.

Die Volumschwankungen unserer messenden Lufträume wurden ebenfalls genau nach Rubner's Vorschrift durch die Bewegungen zweier aus feinstem Kupferblech hergestellter, leicht beweglicher Spirometer gemessen. Alle Cautelen welche er als nothwendig angiebt, wurden sorgfältig berücksichtigt. Die Excursionen der Spirometer wurden entweder an Scalen abgelesen, oder die Cylinder schrieben durch tintengefüllte Federn Curven auf rotirende Trommeln mit 24stündiger, controlirter Umdrehungszeit, und diese Curven wurden mittels eines geaichten Planimeters von Coradi in Zürich dann planimetrirt.

Nachdem wir uns von der absoluten Dichtigkeit sämmtlicher einzelner Räume des Apparates überzeugt hatten, nahmen wir seine Aichung vor. Auch hier folgten wir im wesentlichen Rubner's Vorschriften.*) Aus einem hochstehenden, auf bestimmter Temperatur gehaltenen Wasserbassin floss Wasser in gleichmässigem Strome ab. Wir hatten diesen Wasserbehälter nach Art der Mariotte'schen Flasche eingerichtet; das gestattete ein völlig gleichmässiges Ausströmen des Wassers, vorausgesetzt, dass aus dem benutzten Röhrensystem die Luft gänzlich entfernt ist. Das Wasser floss durch eine innerhalb des Versuchsraumes gelegene Kupferspirale und aus derselben in untergestellte graduirte Messcylinder. Quetschhähne gestatteten, die Geschwindigkeit des Wasserstromes nach Belieben zu regulieren. Die beiden Mündungen der Spirale waren durch zwei

*) Calorimetrische Methodik. S. 15 ff.

in der Thüre angebrachte Oeffnungen hindurchgesteckt und von derselben durch Hartgummi und Luft thermisch isolirt. Zwei Thermometer wurden in den Wasserstrom an die Stellen vorgeschoben, an welchen er in den Versuchsraum ein- und austritt. Sie gestatten, genau zu bestimmen, wieviel das durchströmende Wasser an Temperatur innerhalb des Calorimeterraumes verliert. Da nun die durchfliessende Wassermasse und ihr Temperaturverlust gemessen werden kann, so sieht man leicht, welche Wärmemengen in der Zeiteinheit dem Calorimeter zugeführt werden. Man beobachtet nun, während man eine bestimmte Zahl von Calorien in dem Versuchsraume des Calorimeters entwickelt, die Ausschläge der beiden Volumeter und kann so direct ablesen, wieviel Grade der Scala, beziehentlich wieviel Millimeter der Curven einer Calorie entsprechen.

Wie Rubner hervorgehoben hat, nimmt, vorausgesetzt, dass in der Zeiteinheit immer gleiche Wärmemengen zugeführt werden, der Ausdehnungszuwachs der Luft im Mantelraum mehr und mehr ab, und schliesslich — bei unserem Apparate etwa nach 1½ Stunde — tritt Wärmegleichgewicht ein, d. h. ein Zustand, bei dem das Volum des Mantelraumes sich nicht mehr verändert, da er ebensoviel Wärme, wie er vom Versuchsraum zugeführt erhält, nach aussen (an das Wasser des Wasserbades) abgiebt. Diesen Zustand des Wärmegleichgewichtes benutzten wir zur Feststellung der Constante unseres Apparates, d. h. derjenigen Wärmemenge, welche im Zustande des Wärmegleichgewichtes einem Grad der Scala oder einem Millimeter der Curvenhöhe entspricht. Um das zu erfahren, theilt man die Zahl der Scalentheile auf der sich, vom Nullpunkt aus gerechnet, der Zeiger des Spirometers während einer gewissen Zeit hält, durch die in der gleichen Zeit zugeführte Wärmemenge. Die gefundene Zahl wird dann für 1 Stunde berechnet, und man erhält so den Aichungswerth von 1 Scalentheil für 1 Stunde. Wir führten 20 Versuche von je 2 Stunden Dauer mit Zuführung der verschiedensten Wärmemengen aus und haben dann noch in einem vierstündigen Versuche, während dessen unser Apparat vollständig im Wärmegleichgewicht blieb, die gefundene Constante controlirt. Als Mittel aus den zweistündigen, sehr gut übereinstimmenden Versuchen ergab sich, dass 1° der Scala 0,0500 Calorien für 1 Stunde entspricht. Aus dem vierstündigen Versuche ergab sich für 1° 0,0502 Calorien, also eine hinreichende Uebereinstimmung. 3 mm Curvenhöhe entsprach 10° dieser Scala, also 0,5 Calorie pro Stunde, und da unsere rotirenden Trommeln im Mittel 11,8 mm in 1 Stunde zurücklegten, so war die Fläche von 0,708 cm^2 mit dem Werthe von 1 Calorie in Anrechnung zu bringen. Mit dem Calorimeter war ein Respirations-

apparat nach dem System von Pettenkofer und Voit verbunden. Ein oberschlächtiges Wasserrad trieb eine grosse, mit durchgehender Axe versehene Gasuhr. Eine zwischen Wasserrad und Gasuhr zwischengeschaltete Riemenübertragung gestattete, bei gleichem Gange des Wasserrades (und damit der Theilströme) die Ventilation des Versuchsraumes mit verschiedenster Schnelligkeit zu bewirken. Ueber die Entnahme, Messung und Untersuchung der Theilströme ist nichts Besonderes zu sagen, da alles genau nach der von Pettenkofer, Voit und Rubner beschriebenen Methode geschah.

Wir aichten den Respirationsapparat durch Verbrennung von sogenanten preussischen Normalkerzen, deren Kohlenstoff- und Wasserstoffgehalt durch Elementaranalyse gefunden, und deren Verbrennungswerth seit Cramer's Abhandlung*) bekannt ist. Die Ergebnisse des Respirationsversuches und der Elementaranalyse ergaben dabei eine hinreichende Uebereinstimmung.

Die Wasserbestimmung wurde entweder mit Reinacher-schem Hygrometer- oder mit Schwefelsäure-Bimssteinkölbchen nach Voit-Pettenkofer ausgeführt. Von den Hygrometern war das eine in einer luftdicht verschlossenen Kapsel mit Glaswand in den Exspirationsstrom, unmittelbar nachdem dieser das Calorimeter verlassen, eingeschaltet. Das andere stellten wir entweder in die Nähe der Lufteintrittsöffnung oder, wenn die Inspirationsluft besonders behandelt wurde, ebenfalls in eine verschlossene Blechkapsel, durch welche die Eintrittsluft hindurchstrich. Durch Glaskölbchen liessen wir mittels der bekannten Theilströme Proben der in den Apparat ein- und aus ihm austretenden Luft gehen, und deren Wasserdampf durch Schwefelsäure absorbiren, genau und mit allen Cautelen, wie sie Voit und Forster vorschreiben. Die Theilströme wurden mittels der Voit'schen Quecksilberpumpen abgesaugt und in kleinen Gasuhren gemessen, welche wir vor und nach jeden Versuche mit je 10 Litern Luft aichten.

Die Aichung des Respirationsapparates erfolgte durch Verbrennung der genannten Paraffinkerzen unter Berücksichtigung von Cramer's Angaben.*)

Grosse Aufmerksamkeit muss man darauf verwenden, dass nicht Condensationen an irgend welcher Stelle der Leitung auftreten, weil dadurch die erheblichsten Fehler erzeugt werden würden. Verdichtungen des Wasserdampfes stellen sich nämlich ganz vorwiegend dann ein, wenn die wasserreiche Luft aus dem Calorimeter in die innerhalb

*) Archiv f. Hygiene. Bd. X.

eines verhältnissmässig kühlen Zimmers liegende Ausflussröhre und Hygrometerbüchse tritt. Man kann sie vermeiden, dadurch dass die Temperatur der Stube und des Calorimeters in geeignetem Verhältniss zu einander stehen. War ein solches aus irgend welchen Gründen nicht zu erreichen, so haben wir entweder der Inspirationsluft mittels Chlorcalcium Wasserdampf entzogen, oder wir erwärmten die austretende Luft so, dass jede Spur einer Condensation vermieden wurde. Stets sorgten wir in den hier mitgetheilten Versuchen dafür, dass die Thiere sich innerhalb eines Mediums von mittlerer relativer Feuchtigkeit befanden. Ueber den Einfluss von extremen Schwankungen des Wassergehaltes der Luft auf die Verhältnisse der Wärmeabgabe im Fieber sind noch besondere Untersuchungen anzustellen.

Wir bedienten uns der Hygrometer, wenn für kürzere Zeiträume die Wasserausscheidung zu verfolgen war; wie in Rubner's Laboratorium dargelegt, und von Nebelthau bereits praktisch erprobt ist, sind hierfür Hygrometer vollkommen geeignet. Bei länger dauernden Versuchen gebrauchten wir im Allgemeinen die Wasserkölbchen.

Die von den Spirometern geschriebenen Curven verwandten wir nach der von Rubner vorgeschriebenen Weise. Auch wir möchten nochmals hervorheben, dass sehr genaues Arbeiten nothwendig ist, wenn man einwurfsfreie Ergebnisse haben will. Zunächst muss sorgfältig darauf geachtet werden, dass das Calorimeter, ehe das Thier hineingesetzt wird, vollkommen im Wärmegleichgewicht ist (sonst erhält man eine falsche Anfangsabscisse), sowie dass die Trommeln, auf denen die Curven geschrieben werden, vollkommen lothrecht stehen, und dass deren Umdrehungszeit bekannt ist. Die Einstellung in das Wärmegleichgewicht erreicht man dadurch, dass der Apparat schon vor dem Gebrauch vollkommen verschlossen ist und ventilirt wird. Die Ausschläge des Mantelraumvolumeters sind bei richtiger Versuchstechnik abhängig von der Wärme, welche das Thier abgiebt, sowie von den Schwankungen des Luftdruckes und den Temperaturvariationen des Wasserbades. Letztere beiden Momente werden gleichzeitig durch die vom Controlvolumeter geschriebene Curve aufgezeichnet. Ist der Versuch beendet, so lässt man das Calorimeter sich auskühlen — dies dauert bei uns 1½—2 Stunden — und die Abkühlungsabscisse verzeichnen. Unter gleichzeitiger Benutzung der Controlcurven vergleicht man dann Abkühlungs- und Erwärmungsabscisse und construirt die mittlere Abscisse für den Versuch. Hat die Temperatur des Zimmers während der Versuchszeit Schwankungen um mehrere Grade gemacht, so müssen noch die Correcturen eingefügt werden, welche Rubner S. 28 ff. der calorimetrischen Methodik erörtert. Sie spielten bei uns

keine Rolle, weil es uns gelang, im Winter durch geeignete Heizung mit Regulierungsöfen, im Sommer durch Lüftung Morgens und Abends, sowie Schliessung von Fenstern und Vorhängen während des Tages die Zimmertemperatur auch während der 24stündigen Versuche fast vollkommen gleich zu erhalten. Schwankt der Luftdruck stärker, so musste häufig Luft in die Volumeter eingeblasen oder aus ihnen abgelassen werden — auch das geschah nach Rubner's Vorschriften und mit den von ihm hervorgehobenen Cautelen.

Waren die Abscissen geordnet, so wurden die Curven mittels eines von Coradi in Zürich bezogenen und geaichten Planimeters, welches von Herrn Prof. Winkelmann uns gütig zur Verfügung gestellt wurde, sorgfältig planimetrirt, und dann bei fallendem Barometer der Flächeninhalt der Controlcurve von dem der Hauptcurve abgezogen, bei steigendem Luftdruck hinzuaddirt.

Auch bei unseren Versuchen waren die Thiere von den Wandungen des Calorimeters durch Luft isolirt. Wir setzten sie in Kästen von Eisendraht. Diese konnten, nachdem sie durch die verhältnissmässig kleine Thür in den Versuchsraum eingeführt waren, durch eine Schiebevorrichtung innerhalb desselben auseinander gezogen werden und boten dem Versuchsthiere genügend Raum. Diese Drahtkästen standen auf einer Blechschale, welche Paraffinum liquidum enthielt, unterhalb dessen Harn und Koth nach Rubner's Vorgang aufgefangen werden konnten — nahezu ohne zu einer Wasserverdampfung Veranlassung zu geben. Der Blechkasten selbst war, obwohl dies kaum nöthig erschien, wiederum durch Korkplatten von dem Boden des Versuchsraumes isoliert.

Das Wasserbad stellten wir im Winter, Herbst und Frühjahr auf ca. 19°, im Sommer auf 21,3° ein. Der Winterwerth konnte im Sommer nicht beibehalten werden, weil die Erwärmung der Stube dies nicht gestattete. Die Ventilation machten wir möglichst langsam, damit die Thiere nicht im Winde sassen; bei Versuchen mit Kaninchen durchstrichen stündlich im Mittel 320 Liter den Versuchsraum; wenn Meerschweinchen darin waren, meist 160 Liter, in einzelnen Versuchen 290. Natürlich blieb, wenn die Wärmeabgabe eines Thieres in verschiedenen Zuständen untersucht wurde, die Lüftung stets die gleiche.

Anm. Davon, dass unsere Apparate richtig arbeiteten, haben wir uns auch durch den Thierversuch überzeugt. Wir verfolgten nämlich die gesammte Wärmebildung eines Meerschweinchens am 3. und 4. Hungertage auf directem und indirectem Wege. Es wurde dabei seine Eiweiss- und Fettzersetzung durch Bestimmung des im Harn ausgeschiedenen Stickstoffes und des mit Harn und Athemluft abgegebenen Kohlenstoffes ermittelt (der Kohlenstoff des Harnes auf nassem Wege

nach Kjeldahl[57]), der der Athemluft mittels Respirationsapparates bestimmt). Dabei ergab sich für die Wärmebildung am 3. und 4. Hungertage indirect 2,08 und 2,05 direct 2,30 und 2,25 Cal. pro Stunde und Kilo. Die Uebereinstimmung ist nicht so gut wie in Rubner's Versuchen am Hund. Allein, dass die directen Werthe etwas höher ausgefallen sind, erklärt sich durch Gründe, deren vollständige Darlegung zu weit führen würde (Kleinheit der absoluten Werthe; deshalb machen sich die in der Methode gelegenen Fehler procentarisch hoch geltend; Unregelmässigkeit der Ausscheidungen bei so kleinen Thieren. Dazu kamen in diesem Fall auch noch Temperaturschwankungen der Stube — es handelte sich naturgemäss um einen der allerersten Versuche). Es können also die Zahlen als beweisend für die Zuverlässigkeit unseres Instrumentariums betrachtet werden, namentlich da die Zahlenreihen durchaus gleichförmig schwanken.

Um einen Beleg für die Ausrechnung der Versuche zu geben, theilen wir die Nr. 46 ausführlich mit:

Ein Kaninchen erhält, nachdem die normale Wärmebildung während des Hungerzustandes 10,5 Stunden lang gemessen war, 3,5 ccm einer 3proc. Lösung von Argentum nitricum subcutan.

Temperatur des Thieres am Anfang des Normalversuches 38,8°, am Ende 39,1°. 10,5 Stunden nach der Injection hat das Thier 40,2°. Hier beginnt der 13stündige Fieberversuch, während dessen die Eigenwärme 40,9° erreicht. Nach 13 Stunden wird es bei 40,2° Temperatur aus dem Calorimeter herausgenommen.

Während des ganzen Versuches beträgt die mittlere Temperatur der Stube 18,4°, die der grossen Gasuhr 18,0°. Mittelwerth zwischen Anfangs- und Endgewicht 1,15 Kilo. Barometer 742 mm bei 18,4°

Ventilationsgrösse 315 Liter in 1 Stunde. Die in das Calorimeter eintretende Luft hat bei 18,4° eine relative Feuchtigkeit von 72—76 Proc.

1. Normalversuch: Die von dem Hauptvolumeter beschriebene Fläche beträgt $-11{,}02$ cm², die vom Controlvolumeter beschriebene $-19{,}02$ cm². Also Flächenwerth des Hauptvolumeters minus Flächenwerth des mit der Correctionszahl 1,8 multiplicirten Controlvolumeters $= 19{,}02 \times 1{,}8 - 11{,}02 = 23{,}216$ cm². Dieser Flächenwerth entspricht einer Wärmeabgabe von 9 Stunden. Da nun 0,708 cm² einer Calorie entsprechen, so ist die Wärmeabgabe für 1 Stunde mit $\frac{23{,}216}{0{,}708 \times 9} = 3{,}644$ Cal. anzusetzen.

Die in das Calorimeter eintretende Luft wird während des Durchstreichens durch dasselbe um 1,4° erwärmt. Unter Berücksichtigung von Ventilationsgrösse, Dichtigkeit und specifischer Wärme der Luft ergiebt sich dann die im Verlauf einer Stunde an die durchstreichende Luft abgegebene Wärmemenge zu 0,123 Calorien.

Die von dem Thier durch Wasserverdampfung abgegebene Wärmemenge beträgt für 1 Stunde 0,365 Cal.

Danach setzt sich die von dem Thier während des Normalversuches abgegebene gesammte Wärmemenge folgendermaassen zusammen:

3,644 Cal. sind an das Calorimeter abgegeben
0,123 = ist an die Ventilationsluft abgegeben
0,365 = ist durch Wasserverdampfung abgegeben.
4,132 Cal.

Da das Thier in 10,5 Stunden 0,3° an Eigentemperatur zunahm, so sind noch für 1 Stunde 0,027 Cal. zuzuzählen (diese Zahl wird gewonnen aus Gewicht und specifischer Wärme des Thieres, sowie aus der Veränderung seiner Eigentemperatur). Die Wärmebildung des Thieres beträgt demnach 4,159 Cal. in 1 Stunde und mithin 3,61 Cal. pro Stunde und Kilo.

2. Fieberversuch. Die vom Hauptvolumeter während des 13stündigen Fieberversuches beschriebene Fläche beträgt, nachdem die des Controlvolumeters in Umrechnung gebracht ist, 39,304 cm^2. Das entspricht einer Wärmeabgabe von 4,270 Cal. pro Stunde. Die an die Ventilationsluft abgegebene Wärmemenge beträgt 0,137 Cal. Durch Wasserverdampfung gehen 0,591 Cal. verloren.

Es beträgt demnach die gesammte Wärmeabgabe des fiebernden Thieres pro Stunde:

Uebersicht über

Nr. des Versuches	Thier	Mittleres Gewicht des Thieres in g	Einwirkung auf das Thier	Erfolg	Wärmebildung für 1 Stde. in Cal.
7	Meerschweinchen.	280	Normal.	—	1,47
8	=	279	0,04 Albumose aus Bacter. coli.	Fieber, Temperaturabfall, Tod.	1,57
12	Meerschweinchen.	477	Normal.	—	1,97
13	=	432	Normal.	—	1,92
14	=	423	0,5 Deuteroalbumose.	Fieber.	2,90
15	Meerschweinchen.	400	Normal.	—	1,81
16	=	364	0,5 Deuteroalbumose.	Temperaturabfall, Tod.	1,29
22a	Meerschweinchen.	372	Normal.	—	2,73
22b	=	351	0,5 Deuteroalbumose.	Temperaturabfall, Tod.	1,41
23a	Meerschweinchen.	502	—	—	2,41
23b	=	466	0,5 Deuteroalbumose.	Temperaturabfall, später Tod.	2,31
24a	Meerschweinchen.	523	Normal.	—	2,04
24b	=	489	0,5 Deuteroalbumose.	Fieber.	2,68

4,270 Cal. an das Calorimeter
0,137 = an die Ventilationsluft
0,591 = durch Wasserverdampfung
4,998 Cal.

Da die Eigenwärme des Thieres am Beginn und am Ende des Fieberversuches genau die gleiche ist, so entspricht diese Zahl gleichzeitig der durchschnittlichen Wärmebildung. Pro Kilo und Stunde beträgt beides demnach 4,345 Cal. Die Wärmebildung im fieberhaften und fieberfreien Zustande verhält sich demnach in diesem Falle wie 120 : 100.

Die physikalischen Versuche, welche wir zur Aichung des Calorimeters anstellen mussten, sind langwierig und schwer. Wir hätten sie nicht ausführen können, wenn nicht die Herren Prof. Rubner in Berlin, Prof. Biedermann, Prof. Winkelmann und Dr. Straubel in Jena uns ihren bewährten Rath in liebenswürdigster Weise ertheilt hätten; wir danken ihnen dafür auf das wärmste.

Die Mittel zur Anschaffung der Apparate wurden uns theils von der Gräfin Bose-Stiftung, theils von der Direction des physiologischen Instituts und von der medicinischen Poliklinik gewährt.

die Versuche.

Wärmebildung für 1 Stde. und 1 Kilo in Cal.	Gesammte Wärmeabgabe für 1 Stde. in Cal.	Wärmeabgabe durch Leitung u. Strahlung für 1 St. in Cal.	Wärmeabgabe durch Wasserverdampfung für 1 St. in Cal.	Wärmeabgabe durch Wasserverdampfung in Proc. d. ges. Wärmeabgabe	Wärmebildung im Vergleich zur Norm für 1 Kilo u. 1 St.	Dauer des Versuches in Stdn.
5,25	1,47	1,21	0,267	18,2		10
5,63	1,76	1,62	0,136	8,4	107 : 100	
4,13	1,97	1,63	0,338	17,2		13
4,44	1,92	1,66	0,257	13,4		
6,86	2,72	2,42	0,296	10,9	160 : 100	
4,53	1,84	1,57	0,272	14,8		10
3,54	1,63	1,41	0,231	14,2	78 : 100	
7,34	2,73	2,38	0,344	12,6		26,5
4,02	1,80	1,42	0,383	21,3	55 : 100	
4,80	2,39	1,86	0,543	22,7		26
4,96	2,51	2,12	0,396	15,8	103 : 100	
3,90	2,04	1,59	0,442	28,3		37
5,48	2,63	2,21	0.421	16,0	140 : 100	

Nr. des Versuches	Thier	Mittleres Gewicht des Thieres in g	Einwirkung auf das Thier	Erfolg	Wärmebildung für 1 Stde. in Cal.
25 a	Meerschweinchen.	642	Normal, gefüttert.		2,40
25 b	"	615	Normal, gefüttert.	—	2,35
25 c	"	627	Gefüttert, 0,5 Deuteroalbumose.	Temperaturabfall, Erholung.	2,10
26 a	Meerschweinchen.	524	Normal.	—	2,77
26 b	"	515	0,5 Deuteroalbumose.	Temperaturabfall, Tod.	2,02
27 a	Meerschweinchen.	346	Normal, gefüttert.	—	1,95
27 b	"	368	Gefüttert, 0,5 Albumose.	Temperaturabfall, später Tod.	2,13
28 a	Meerschweinchen.	360	Normal, gefüttert.	—	2,30
28 b	"	370	Gefüttert, 0,5 Albumose.	Fieber.	2,61
29 b	Meerschweinchen.	556	Normal, gefüttert.	—	3,18
29 c	"	523	Normal, gefüttert.	—	3,36
29 d	"	520	Gefüttert, 0,5 Albumose.	Fieber.	3,39
30 b	Meerschweinchen.	420	Gefüttert, normal.	—	2,47
30 a	"	425	Gefüttert, 0,5 Albumose.	Fieber.	2,77
30 b	Meerschweinchen.	420	Gefüttert, normal.	—	2,47
31	"	420	Gefüttert, 0,04 Albumose aus Bacter. coli.	Fieber.	2,95
33 a	Kaninchen.	1560	Normal.	—	4,59
33 b	"	1440	Infection mit Pneumoniekokken (Fränkel).	Fieber (1. Tag).	4,54
33 c	"	1300	—	Fieber (2. Tag).	4,94
34 a	Kaninchen.	1500	Normal.	—	3,81
34 b	"	1430	Infection mit Pneumonie.	Kein Fieber.	3,63
35 a	Kaninchen.	1565	Normal.	—	4,01
35 b	"	1480	Injection von Argent. nitricum.	Fieber.	4,72
38	Meerschweinchen.	425	Normal.	—	2,52
			0,5 Albumose.	Fieberanstieg.	2,81
			—	Fieberhöhe.	2,85
			—	Fieberhöhe.	2,95
39	Meerschweinchen.	485	Normal.	—	2,56
			0,06 Albumose aus gefaultem Fibrin.	Fieberanstieg.	3,04
			—	Fieberhöhe.	2,86
			—	Fieberabfall.	2,43
40	Kaninchen.	1685	Normal.	—	4,90
			10 ccm Bouillon mit Bact. coli, abgetödtet.	Fieberanstieg.	5,80
			—	Fieberhöhe.	5,99

Wärme-bildung für 1 Stde. und 1 Kilo in Cal.	Gesammte Wärme-abgabe für 1 Stde. in Cal.	Wärmeabgabe durch Leitung u. Strahlung für 1 St. in Cal.	Wärmeabgabe durch Wasser-verdampfung für 1 St. in Cal.	Wärmeabgabe durch Wasser-verdampfung in Proc. d. ges. Wärmeabgabe	Wärme-bildung im Vergleich zur Norm	Dauer des Vesuches in Stdn.
3,74	2,40	1,97	0,433	18,0		55,5
3,82	2,37	2,02	0,354	14,9		
3,35	2,15	1,72	0,431	20,1	89 : 100	
5,29	2,80	2,30	0,497	17,7		32
3,92	2,14	1,67	0,467	21,8	74 : 100	
5,64	1,97	1,68	0,287	14,6		26,5
5,79	2,29	1,92	0,373	16,3	103 : 100	
6,39	2,27	1,74	0,533	23,5		13
7,05	2,66	2,02	0,640	24,1	110 : 100	
5,72	3,18	2,81	0,379	11,9		21
6,43	3,36	3,03	0,332	9,9		
6,52	3,28	2,82	0,462	14,1	107 : 100	
5,88	2,50	2,11	0,386	15,4		14
6,52	2,72	2,27	0,452	16,7	111 : 100	
5,88	2,50	2,11	0,386	15,4		17,3
7,02	2,94	2,51	0,428	14,6	119 : 100	
2,95	4,56	3,87	0,687	15,1		53
3,16	4,50	3,91	0.590	13,1	108 : 100	
3,80	5.09	4,24	0.855	16,8	129 : 100	
2,54	3,71	2,79	0,917	24,7		22
2,54	3,61	2,77	0,845	23,4	—	
2,56	4,03	3,19	0,840	20,8		35
3,19	4,75	3,95	0,806	17,0	125 : 100	
5,93	2,48	2,22	0,259	10,5		13,5
6,61	2,71	2,34	0,372	13,7	112 : 100	
6.71	2,85	2,49	0,359	12,6	113 : 100	
6.94	3,08	2,72	0,359	11,7	117 : 100	
5,28	2,53	2,25	0,283	11,2		14
6,27	2,68	2,36	0,326	12,2	119 : 100	
5,90	2,82	2,49	0,328	11,6	112 : 100	
5,01	2,41	2,06	0,350	14,5	95 : 100	
2.90	4,99	4,25	0,737	14,8		14
3,44	4,68	3,94	0,737	15,8	119 : 100	
3,55	5,99	4,98	1,005	16,8	122 : 100	

Nr. des Versuches	Thier	Mittleres Gewicht Thieres in g	Einwirkung auf das Thier	Erfolg	Wärmebildung für 1 Stde. in Cal.
41	Kaninchen.	1665	Normal.	Normal.	5,26
			10 ccm Bouillon mit Bact. coli, abgetödtet.	Fieberanstieg.	6,01
			—	Fieberhöhe.	6,01
			0,1 Kairin.	Temperaturabfall.	5,53
42	Kaninchen.	1555	Normal.	—	4,51
			10 ccm Bouillon mit Bact. coli, abgetödtet.	Fieberanstieg.	5,21
			—	Fieberhöhe.	5,18
			0,1 Kairin.	Temperaturabfall.	4,30
43	Kaninchen.	1580	Normal.	—	5,35
			1,0 Albumose.	Fieberanstieg.	5,42
			—	Fieberhöhe.	5,93
44	Kaninchen.	1485	Normal.	—	5,09
			10 ccm Bouillon mit Pyocyaneus, abgetödtet.	Collaps.	4,99
			—	Erholung.	4,72
			—	Fieberanstieg.	5,26
			—	Fieberhöhe.	5,22
45	Kaninchen.	1520	Normal.	—	4,29
			10 ccm Bouillon mit Pyocyaneus, abgetödtet.	Fieberanstieg.	4,42
			—	Fieberhöhe.	4,91
46	Kaninchen.	1150	Normal.	—	4,16
			Argentum nitricum.	Fieber.	5,00
47	Kaninchen.	1870	Normal.	—	5,11
			10 ccm Bouillon mit Typhus, abgetödtet.	Fieber.	6,37
49	Kaninchen.	1780	Normal.	—	4,49
			Sarcosporidien.	Fieber.	4,77
			—	Temperaturabfall Tod.	3,92
51	Meerschweinchen.	435	Tuberculös.	—	2,71
			0,05 Albumose.	Fieber und Temperaturabfall.	2,48
			—	Collaps, Tod.	1,56
52	Meerschweinchen.	370	Tuberculös.	—	2,42
			0,03 Albumose.	Collaps, Tod.	1,30
53	Meerschweinchen.	585	Tuberculös.	—	2,77
			0,03 Albumose.	Fieber.	3,13
			—	Temperaturabfall.	2,52
54	Meerschweinchen.	545	Tuberculös.	—	2,83
			0,02 Albumose.	Fieber.	3,29
			0,25 Albumose.	Neue Steigerung d. Temperatur.	3,02
			—	Collaps, später Tod.	2,38

Wärme-bildung für 1 Stde. und 1 Kilo in Cal.	Gesammte Wärme-abgabe für 1 Stde. in Cal.	Wärmeabgabe durch Leitung u. Strahlung für 1 St. in Cal.	Wärmeabgabe durch Wasser-verdampfung für 1 St. in Cal.	Wärmeabgabe durch Wasser-verdampfung in Proc. d. ges. Wärmeabgabe	Wärme-bildung im Vergleich zur Norm	Dauer des Versuches in Stdn.
3,16	5,44	4,51	0,928	17,1		13
3,61	4,63	3,78	0,848	18,3	114 : 100	
3,61	5,92	4,87	1,053	17,8	114 : 100	
3,32	5,84	4,86	0,985	16,9	105 : 100	
2,90	4,69	4,17	0,520	11,1		12
3,35	4,43	3,70	0,732	16,5	116 : 100	
3,33	5,22	4,35	0,867	16,6	115 : 100	
2,77	5,18	4,21	0,965	18,6	95 : 100	
3,39	5,35	4,40	0,948	17,7		11
3,43	4,84	3,93	0,914	18,9	101 : 100	
3,75	5,74	4,78	0,962	16,8	111 : 100	
3,43	5,09	4,28	0,809	15,9		17
3,36	5,18	4,49	0,693	13,4	98 : 100	
3,17	4,27	3,86	0,406	9,5	92 : 100	
3,54	4,89	4,09	0,800	16,4	103 : 100	
3,52	5,27	4,50	0,778	14,7	103 : 100	
2,82	4,29	3,51	0,778	18,1		25
2,91	4,17	3,57	0,600	14,4	103 : 100	
3,23	4,94	4,24	0,701	14,2	115 : 100	
3,61	4,13	3,77	0,365	8,8		34
4,35	5,00	4,41	0,591	11,8	120 : 100	
2,73	5,20	4,53	0,671	12,9		18
3,41	6,29	5,46	0,827	13,1	125 : 100	
2,52	4,59	3,96	0,627	13,7		15
2,68	4,75	3,88	0,869	18,3	106 : 100	
2,20	4,96	3,65	—	—	87 : 100	
6,23	2,70	2,22	0,483	17,9		22,5
5,70	2,51	1,97	0,540	21,5	92 : 100	
3,59	1,92	1,53	0,389	20,3	58 : 100	
6,54	2,42	2,03	0,389	16,1		13,5
3,51	1,68	1,40	0,278	16,6	54 : 100	
4,74	2,74	2,19	0,537	19,6		10,5
5,34	2,92	2,38	0,541	18,5	113 : 100	
4,31	2,73	2,13	0,595	21,8	91 : 100	
5,20	2,80	2,52	0,282	10,0		18
6,04	3,29	2,89	0,405	12,3	116 : 100	
5,54	3,05	2,54	0,506	16,6	107 : 100	
4,37	2,67	2,24	0,426	15,9	84 : 100	

Nr. des Versuches	Thier	Mittleres Gewicht des Thieres in g	Einwirkung auf das Thier	Erfolg	Wärmebildung für 1 Stde. in Cal.
55	Meerschweinchen.	480	Tuberculös.	—	2,57
			0,1 Tuberculin.	Geringes Fieber.	2,62
			—	Wieder Normaltemperatur.	2,51
56	Meerschweinchen.	580	Tuberculös.	Normal.	2,12
			0,02 Albumose.	Sehr ger. Temperatursteigerung.	1,91
57	Kaninchen.	1575	Normal.	—	4,70
			10 ccm Bouillon mit Milzbrand abgetödtet.	Sehr niedriges Fieber.	4,54
58	Kaninchen.	1800	Normal.	—	4,57
			10 ccm Bouillon mit Milzbrand abgetödtet.	Geringes Fieber.	4,45
59	Meerschweinchen.	430	Tuberculös.	—	2,00
			0,3 Albumose.	Collaps. Tod.	1,26
60	Kaninchen.	1795	Normal.	—	4,57
			10 ccm Bouillon mit Prodigiosus, abgetödtet.	Fieberanstieg.	4,86
			—	Fieberhöhe	5,19
63	Kaninchen.	1675	Normal.	—	4,79
			10 ccm Bouillon mit Milzbrand, abgetödtet.	Fieberanstieg.	5,04
			—	Fieberhöhe, geringes Fieber.	6,37

Anmerkungen über den Temperaturverlauf.

Wir geben den Temperaturverlauf in einigen speciellen Fällen:

Nr. 23. Normalversuch, Anfang 37,8, Ende 38,3. Nach Injection der Albumose bei 2stündlichen Messungen 38,3, 37,0, 33,3, 34,2.

Nr. 24. Normal 36,7, nach Injection der Albumose 36,5, 39,7, 40,1, 39,7, 39,3, 39,7.

Nr. 25. Normal 38,6, 37,9, nach Injection der Albumose 38,5, 38,7, 36,8, 35,3, 37,3, Erholung.

Nr. 31. Normal 38,5, 38,0, nach Injection der Albumosen aus Bact. col. 37,8, 39,7, 39,5, 38,9, 38,4.

Nr. 35. Normal 39,1, 38,8, nach Injection von Argentum nitricum 40,2, 40,8, 40,6, 39,7.

Nr. 40. Normal 39,5, 39,0, nach Injection von Bouillon mit Bact. coli 40,6, 41,4, 40,6.

Nr. 44. Normal 39,0, nach Injection von Bouillon mit Pyocyaneus 38,7, 39,8, 40,4, 40,6, 40,6, 40,4.

Nr. 51. Tuberculös 38,8, 39,2, nach Injection von Albumose 39,8, 38,8, 37,9, 36,5, 31,5.

Wärme-bildung für 1 Stde. und 1 Kilo in Cal.	Gesammte Wärme-abgabe für 1 Stde. in Cal.	Wärmeabgabe durch Leitung u. Strahlung für 1 St. in Cal.	Wärmeabgabe durch Wasser-verdampfung für 1 St. in Cal.	Wärmeabgabe durch Wasser-verdampfung in Proc. d. ges. Wärmeabgabe	Wärme-bildung im Vergleich zur Norm	Dauer des Versuches in Stdn.
5,35	2,46	2,05	0,412	16,8		15
5,46	2,63	2,14	0,494	18,4	102 : 100	
5,23	2,51	2,04	0,468	18,6	98 : 100	
3,66	2,11	1,75	0,359	17,0		10
3,29	1,93	1,54	0,396	20,0	90 : 100	
2,98	4,69	3,84	0,853	18,1		17,5
2,88	4,58	3,72	0,858	18,7	97 : 100	
2,54	4,55	3,79	0,759	16,7		15,75
2,47	4,30	3,34	0,964	22,4	97 : 100	
4,65	1,99	1,75	0,237	11,9		9,5
2,93	1,76	1,35	0.406	23,1	63 : 100	
2,55	4,58	3,84	0,744	16,2		22
2,71	4,30	3,44	0,854	19,9	106 : 100	
2.89	5,60	4.29	1,306	23,3	114 : 100	
2,90	4,78	4,00	0,788	16,5		26
3,06	4,89	3,88	1,00	20,4	105 : 100	
3,80	6,39	5,05	1,33	20,8	131 : 100	

Nr. 53. Tuberculös 38,5, 38,8, nach Injection von Albumosen 40,6, 40,1, 39,1, 38,8.

Nr. 54. Tuberculös 39,0, 39,3, nach Injection von 0,02 g Albumose 40,0, 41,2, 40,5, 40,1, 39,3, 0,25 g Albumose 39,5, 39,7, 39,1, 38,7, 38,4, 37,0, 35,9.

Nr. 55. Tuberculös 38,5, 38,4, nach 0,1 g Tuberculin 38,6, 39,9, 39,7, 38,7.

Nr. 56. Tuberculös 38,4, 38,5, nach 0,02 g Albumose 39,0, 39,3, 38,3.

Nr. 57. Normal 39,0, 39,1, nach Bouillon mit Milzbrand 40,0, 40,4, 40,0, 39,8.

Literatur.

1. d'Arsonval, Compt. rend. de la société de Biol. 1885; Derselbe, Ebenda. 1888. — 1a. Cohnheim, Allgem. Pathologie. 2. Aufl. 1882. Bd. II. S. 540. — 2. Colosanti, Pflüger's Archiv. Bd. XIV. — 2a) Cramer, Archiv f. Hygiene. Bd. X. — 2b) Eber, Zeitschrift f. Thiermedicin. Bd. XXV. S. 34. — 3. Finkler, Pflüger's Archiv. Bd. XXIX. — 4. Girard, Archives de physiologie. 1886. — 5. Glax, Festschrift f. Rollet 1893. — 6. Hankel, Archiv der Heilkunde. Bd. IX. — 7. Henrijean, Revue de médicine. Tom. IX. 1889. p. 905; Derselbe, Trav. du

Laborat. de Léon Fredericq 1888. — 8. Herz, Untersuchungen über Wärme und Fieber. Wien 1893. — 9. Hildebrandt, Virchow's Archiv. Bd. CXXI. — 10. Jakobson, Virchow's Archiv. Bd. LXV. — 11. Jobkowitz und Hildebrandt, Virchow's Archiv. Bd. CXXXI. — 12. Kraus, Zeitschrift f. klin. Med. Bd. XVIII.— 13. Kraus u. Chvostek, Wiener klin. Wochenschr. 1891. Nr. 6 u. 7. — Leyden u. Fraenkel, Virchow's Archiv. Bd. LXXVI; Dieselben, Centralbl. f. die med. Wissensch. 1878. S. 711. — 15. Leyden, Archiv f. klin. Med. Bd. V. — 16. Derselbe, Ebenda. Bd. VII. — 17. Lefèvre, Archives de physiologie 1896. — 18. Liebermeister, Volkmann's Vorträge. Nr. 19. — 19. Derselbe, Pathologie und Therapie des Fiebers. — 20. Derselbe, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1865. Nr. 11. — 21. Derselbe, Archiv f. klin. Med. Bd. VIII. — 21a. Derselbe, Ebenda. Bd. V.; Derselbe, Archiv f. Physiologie. 1860; Liebermeister und Hagenbach, Ueber die Anwendung des kalten Wassers bei fieberhaften Krankh. Leipzig 1868. — Lilienfeld, Pflüger's Arch. Bd. XXXII. — 23. Loewy, Virchow's Archiv. Bd. CXXVI. — 24. May, Zeitschr. f. Biolog. Bd. XXX. — 25. Maragliano. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XIV u. XVII. — 26. Naunyn, Archiv f. exp. Pathologie. Bd. XVIII. — 27. Naunyn u. v. Dobrzanski, Archiv f. exp. Pathologie. Bd. I. — 28. Nisse, Diss. Berlin 1877. — 28b. v. Noorden, Pathologie des Stoffwechsels. — 29. Nebelthau, Zeitschr. f. Biologie. Bd. XXXI. — 29c. v. Recklinghausen, Handb. d. allgem. Pathologie 1883. S. 489. — 30. Richet, Compt. rend. de la société de biologie 1885, 1887; Richter, Virchow's Archiv. Bd. CXXIII. — 31. J. Rosenthal, Internat. Beiträge zur wissenschaftl. Medicin. Berlin 1891. — 32. Derselbe, Berliner klin. Wochenschr. 1891. Nr. 22, 27, 32. — 33. Derselbe, Sitzungsber. der preuss. Akademie d. Wissenschaften 1888. 13. Dec., 1889. 18. März, 1890. 17. April. — 34. Derselbe, Biologisches Centralblatt. Bd. VIII, IX. — 35. Derselbe, Münchner med. Wochenschr. 1889. Nr. 53. — 36. Derselbe, Du Bois-Reymond's Archiv 1889. — 37c. Rosenthal, Du Bois-Reymond's Archiv. 1888. S. 1. — 38. Rubner, Calorimetrische Methodik. Marburg 1891. — 39. Derselbe, Biolog. Gesetze 1887. — 40. Derselbe, Berliner klin. Wochenschr. 1891. Nr. 27. — 41. Derselbe, Zeitschr. f. Biologie. Bd. XVII u. XIX. — 42. Derselbe, Sitzungsber. der bairischen Akademie der Wissensch. mathem.-physikal. Klasse. Bd. XV. 1885. S. 452. — 43. Derselbe, Archiv f. Hygiene. Bd. XI. — 44. Regnard, Recherches expérimentales sur les combustions respiratoires. Paris 1879. — 44b. Regnault und Reiset, Annales de chim. et de phys. Bd. XXVI. — 44c. Romberg, Berl. klin. Wochenschr. 1895. Nr. 51; Pässler und Romberg, Congr. f. innere Med. 1896. — 45. Schülein, Virchow's Archiv. Bd. LXVI. — 46. Schuck, Diss. Berlin 1877. — 47. Sternberg, Diss. Erlangen 1891. — 48. Senator, Untersuchungen über den fieberhaften Process. Berlin 1873. — 49. Silujanoff, Virchow's Archiv. Bd. LII. — 50. Stern, Zeitschr. f. klinische Medicin. Bd. XX; Derselbe, Virchow's Archiv. Bd. CXXI. — 51. Unverricht, Volkmann's Vorträge. N. F. Nr. 159; Voit, Zeitschr. f. Biologie. Bd. XI. — 52. Wertheim, Wiener med. Wochenschr. 1878. — 53. Derselbe, Medic. Jahrbücher der Ges. d. Aerzte. Wien 1882. S. 367. — 54. Wood, Smithsonian Contributions. Wahsington 1878. — 55. Wolpert, Archiv f. Hygiene. Bd. XXVI. — 56. Zuntz, Du Bois-Reymond's Archiv. 1882. — 57. Kjeldahl, Zeitschr. f. d. ges. Brauwesen 1891. S. 477.

XXI.

Aus dem pharmakologischen Institute zu Marburg.

Die Wirkung von drei isomeren Sulfoharnstoffderivaten.

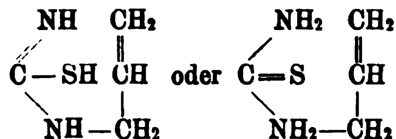
Von

A. Döllken.

Recht wenig ist bis heute bekannt über die Beziehungen der chemischen Constitution eines Körpers zu seiner pharmakologischen Wirkung auf den thierischen Organismus.

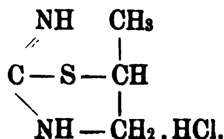
Abgesehen von den bekannten Untersuchungen über die Ammoniumbasen und einigen neueren Arbeiten über die Narcotica der Fettreihe, sowie über einige Anilin- und Ammoniakderivate findet sich kaum eine bemerkenswerthe Beobachtung, die in dem angedeuteten Sinne wäre angestellt worden. Es dürfte deshalb jeder wenn auch kleine Beitrag dazu von einigem Nutzen sein: Aus diesem Grunde seien hier Untersuchungen in Kürze mitgetheilt, die ich auf Veranlassung von Herrn Prof. H. Meyer an drei isomeren, in ihrer Constitution von einander in bestimmter Weise abweichenden Sulfoharnstoffderivaten und einigen verwandten Körpern angestellt habe, nämlich mit dem Allylsulfoharnstoff, dem Propylensulfoharnstoff und dem Propylenpseudosulfoharnstoff, sowie mit den Jod und Bromsubstitutionsproducten des letzteren und mit dem Aethylensulfoharnstoff.[1])

Zunächst einige chemischen Daten: 1. Allylsulfoharnstoff oder Thiosinamin bildet farblose Krystalle von neutraler Reaction, ziemlich löslich in Wasser, leicht in Alkohol und Aether. Es hat folgende Formel:

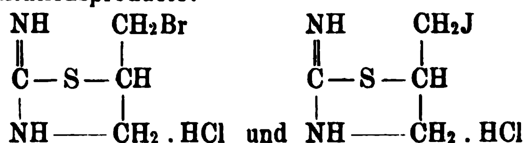


1) Bis auf das käufliche Thiosinamin waren uns die zum Theil recht umständlich darstellbaren Präparate von Herrn Collegen E. Schmidt und Herrn Dr. Gadamer in sehr dankenswerther Weise zur Verfügung gestellt worden. H. M.

2. Durch Erhitzen mit rauchender Salzsäure erfährt das Thiosinamin eine Umlagerung und geht in das Salz einer isomeren Base, des Propylenpseudothioharnstoffes über.[1]) Es findet dabei eine Ringbildung statt:

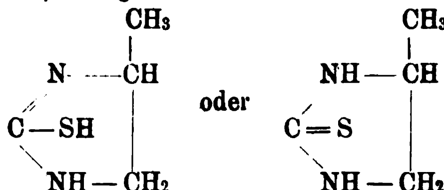


Die freie Base ist eine ölige Flüssigkeit. Mit Säuren bildet sie neutral reagirende Salze. Letztere, sowie die entsprechenden Halogenverbindungen der von Dr. Gadamer dargestellten Monobrom- und Monojodsubstitutionsproducte:



sind weisse, krystallinische Körper, leicht löslich in Wasser und Alkohol.

3. Der Propylenthioharnstoff entsteht beim Kochen der Verbindung von Propylendiamin und CS_2 mit Wasser. Er ist ein farbloser, krystallinischer und neutraler Körper, in Wasser circa 1 : 40 löslich, leichter in Alkohol, wenig in Aether. Er ist so constituirt:



1 und 3, sowie die unter 2 erwähnten Salze werden aus ihren wässrigen Lösungen gefällt durch $HgCl_2$, durch $AgNO_3 + NH_3$.

Die Salze der Propylen-ψ-Harnstoffbasen werden ausserdem noch gefällt durch Pikrinsäure und Phosphorwolframsäure, nicht aber durch Platinchlorid. Mit Bleiessig in alkalischer Lösung geben sie einen weissen Niederschlag, der beim Kochen unverändert bleibt: Unterschied von Thiosinamin. Dagegen fand Herr Prof. H. Meyer, dass die Salze — anscheinend ähnlich wie letzteres — von Kupferoxyd in alkalischer Lösung leicht angegriffen werden: Auf Zusatz von alkalischer Mannitkupfersulfatlösung erfolgt sofort Trübung durch einen grünlichgelben Niederschlag, der von oben her sich schwärzlich

1) Gabriel, Ber. d Deutsch. chem. Ges. Bd. XXII. S. 2984.

färbt, beim Schütteln aber sich alsbald in der überschüssigen Lauge mit dunkelgelber Farbe löst. Neutralisirt man nun vorsichtig mit HCl oder Essigsäure, so fällt ein dicker, tinten-blauschwarzer Niederschlag aus, und das Filtrat ist wasserklar. Der Niederschlag enthält Spuren von Schwefelkupfer, ist der Hauptmenge nach aber eine organische Kupferverbindung, die in Alkali wie in Säuren löslich ist, durch Erhitzen aber unter Bildung von Schwefelkupfer zerlegt wird. Der aus einer Thiosinaminlösung mit alkalischer Kupfersolution gefällte Niederschlag ist gelb, von der Farbe des Kupferoxyduls, und wird durch leichtes Erwärmen schnell pulverig und dunkelbraunschwarz: Bildung von Schwefelkupfer.

Propylenthioharnstoff wird durch Platinchlorid gefällt. Mit Bleiessig in alkalischer Lösung giebt es aber einen auch beim Kochen unveränderlichen weissen Niederschlag. Mit alkalischer CuO-Lösung liefert der Propylenthioharnstoff eine feinflockige, bläuliche, in Säure und Lauge lösliche Fällung: daher bei überschüssigem Zusatz von alkalischer Cu-Lösung die Fällung sofort wieder in Lösung geht. Beim Erwärmen aber bildet sich in jedem Falle ein weisser, käsiger Niederschlag, der in Alkali nicht, wohl aber in Essigsäure farblos sich löst. Der Niederschlag wird durch Kochen nicht verändert, durch NH_3 nicht gefärbt.

Aethylenthioharnstoff verhält sich ebenso.

Die Silbersalze der 3 Körper sind sehr leicht zersetzlich, besonders die von 2, welche auch in der Dunkelkammer bei rothem Licht reducirt werden. Wenigstens wird das so über H_2SO_4 getrocknete Silbersalz bald grau und giebt keine constanten Silberwerthe.

Die Salze der Base und ihrer Monohalogensubstitutionsproducte werden im Organismus nicht so verändert, dass sie leichter Schwefel abspalten. Der Harn giebt nach Fütterung oder Injection der Stoffe keine Schwefelbleireaction. Anscheinend gehen diese Körper — mindestens zum Theil — unverändert in den Urin über. Giebt man das Monobromsubstitutionsproduct Kaninchen in den Magen, so erscheint im Urin kein anorganisches Brom. Der Verdampfungsrückstand des Harnes aber, mit Salpeter und Soda geschmolzen, giebt deutliche Bromidreaction.

Eingehendere Untersuchungen habe ich über die pharmakologischen Wirkungen des Propylenpseudothioharnstoffes und des Propylenthioharnstoffes angestellt. Ueber Thiosinamin lagen bereits Untersuchungen von Lange[1]) vor, dessen Resultate ich habe be-

1) Dissertation. Rostock 1894.

stätigen können. — Gleichartig wirken nun diese drei isomeren Körper keineswegs. Doch sind verwandte Beziehungen und Uebergänge nicht zu verkennen.

Bei Fröschen beobachtete Lange nach Thiosinaminvergiftung Narkose und nach einer Reihe von Stunden Anasarca, welches tagelang anhielt. Bei Kaninchen zeigte sich Zittern, später Schläfrigkeit und Apathie. Hunde bekommen Erbrechen, Speicheln, verlangsamte, tiefe Respiration, Zittern, Mattigkeit, Schlafsucht. Meine eigenen Versuche an Fröschen und Kaninchen ergaben dasselbe. Japanische Ratten boten nach subcutaner Injection von 0,05 eine tiefe Narkose mit ruhiger, verlangsamter Athmung. Kein prodromales Aufregungsstadium. Die Ratten gingen ein; Sectionsbefund wie bei Lange's Kaninchen und Hunden: Lungenödem und Hydrothorax.

Propylenpseudothioharnstoffchlorhydrat, das entsprechende Monobrom- und das Monojodsubstitutionsproduct lassen in ihrer Wirkung keinerlei qualitativen Unterschied hervortreten. Die beiden letzteren sind trotz ihres höheren Molekulargewichtes bereits in etwas geringerer Dosis wirksam, wie das erste. Vom Thiosinamin unterscheiden sie sich dadurch, dass nach subcutaner oder intravenöser Injection niemals eine narkotische Wirkung sich zeigt, ferner durch ihre Wirksamkeit in bedeutend kleineren Dosen. Nach Einverleibung per os ist nach längerer Zeit eine schwach betäubende oder lähmende Wirkung festzustellen.

Auf Dosen von 0,005 des Propylen-ψ-thioharnstoffchlorhydrats subcutan erhielt ich bei mittelgrossen Esculenten Reflexsteigerung und tonisch-clonische Krämpfe. Der Tonus sämmtlicher Körpermuskeln ist schon nach kurzer Zeit stark erhöht. Jeder Reiz ruft prompt einen energischen Streckkrampf hervor, an den sich dann weitere Krämpfe anschliessen. Der typische Verlauf der Vergiftung ist folgender. Erst besteht kurze Zeit Reflexsteigerung, dann ein Schrei, ein Sprung. Der Frosch fällt auf den Rücken, liegt da im Tetanus. Sehr bald treten tonisch-clonische Krämpfe auf, vorwiegend tonischen Charakters, die auf jeden Reiz viel intensiver werden. Die Muskeln sind bretthart. Pausen sind nur kurz, und in diesen bleiben die Muskeln hart. Schliesslich tritt schlaffe Lähmung ein. Zu dieser Zeit ist auch das Herz stark geschwächt. Der Angriffspunkt des Giftes ist die Medulla oblongata und das Rückenmark. Nach Abtrennung des Grosshirnes und der Medulla oblongata ist durch leichte Reize — Berührung, Erschütterung — immer noch Reflextetanus zu erzielen.

Auch eine geringe Einwirkung auf die peripheren motorischen Nervenendigungen ist vorhanden, und zwar im Sinne einer Functions-

verminderung. Die elektrische Erregbarkeit des N. ischiadicus bleibt an einem geschützten Bein (Unterbindung von A. und V. iliaca) etwas besser wie am anderen. Elektrische Erregbarkeit des Muskels ist bei starker wie schwacher Vergiftung unverändert. Curare verhindert natürlich den Ausbruch der Krämpfe.

Die Herzthätigkeit wird sehr allmählich verlangsamt und abgeschwächt. Atropin hat auf das geschwächte Herz keinen Einfluss. Giebt man aber vorher Atropin, so dauert es länger, bis die Verlangsamung der Herzaction eintritt. Auf ein Muscarinherz haben die Stoffe keinen Einfluss. Die Athmung zeigt unter der Einwirkung des Giftes erhöhte Frequenz. Keiner von den vergifteten Fröschen erholte sich.

Beim Warmblüter steht ebenfalls die starke Reflexsteigerung im Vordergrunde der Erscheinungen. Hunde, Katzen, Kaninchen, Meerschweinchen, Ratten, Tauben sind alle sehr empfindlich gegen die subcutane Einverleibung dieser Körper. Die klinischen Erscheinungen, welche auftreten, sind der Reihe nach Unruhe, Speicheln, Zittern, Thränen, sehr frequente, angestrengte Respiration bis zu heftigstem Flankenathmen (Zwerchfellkrämpfe), Tetanus, tonisch-clonische Krämpfe, die wohl grösstentheils als Reflexkrämpfe anzusehen sind. Schliesslich schlaffe Lähmung und Tod durch Respirationsstillstand. Die Herzthätigkeit ist bis zum Aufhören der Athmung kräftig.

Blutdruckversuche an Kaninchen ergaben, dass der Blutdruck bei intravenöser Injection von 0,07 des Propylen-ψ-thioharnstoffsalzes trotz des sofort eintretenden äusserst heftigen Tetanus sich fortwährend auf derselben Höhe hält bis ganz kurz vor dem Stillstand der Respiration. Auch das Pulsvolumen nimmt erst kurz vor dem Ende ab. Der Nervus vagus bleibt erregbar.

Manegebewegungen kamen am Meerschweinchen zur Beobachtung, während es tonisch-clonische Krämpfe hatte. Mit Unruhe reagirten Katzen auf Gaben, die noch keine Reflexsteigerung hervorriefen. Die Thiere, welche nur Reflexerregbarkeit zeigten, erholten sich; die, welche mit Krämpfen, wenn auch leichter Art, reagirten, erlebten nicht den folgenden Tag.

Etwas anders zeigt sich das Vergiftungsbild bei innerlicher Verabreichung der Stoffe: Bei Hunden und Katzen treten Erbrechen und Würgbewegungen auf. Dann stellen sich Speichelfluss, Flankenathmen, Zuckungen und leichte Paresen ein. Die Thiere werden apathisch, legen sich auf die Seite. Reflexe sind herabgsetzt. Die schliesslich eintretenden Krämpfe sind weniger intensiv wie nach subcutaner Einverleibung. Auch hier erfolgt der Tod durch Respirationsstillstand.

Toxische wie nicht toxische Gaben erzeugen Appetitlosigkeit, die etwa einen Tag anhält.

Für Katzen und Kaninchen von 2500—3000 g beträgt die tödtliche Dosis 0,15—0,2; für Ratten von 100—140 g 0,01—0,02. Innerlich ist die letale Gabe nicht wesentlich höher wie subcutan. Doch zeigen Kaninchen auf 0,2 per os den ganzen Tag über keine Erscheinungen und sterben Nachts. Katzen sterben, vom Magen aus vergiftet, auf circa 0,2 erst nach mehr wie 10 Stunden. Auf Vergiftung vom Unterhautzellgewebe Tod schon nach 3—4 Stunden bei derselben Dosis.

Eine chronsiche Vergiftung zu erzielen, gelang mir bei keiner Thierart.

Die Section ergab stets einen schlaffen, blutgefüllten rechten Ventrikel, einen contrahirten linken.

In einigen Fällen zeigten die Lungen geringes Oedem. Die übrigen Organe waren nie pathologisch verändert.

Bei der Vergiftung mit der dritten isomeren Verbindung, dem Propylensulfoharnstoff, tritt bei Fröschen erst Unruhe auf, dann bedeutende Steigerung der Reflexe. Darauf zeigt sich bei tactilen und erschütternden Reizen kurzdauernder Streckkrampf, dem eine 3—4 mal solange dauernde Ermüdungspause nachfolgt, in welcher keine Streckung auslösbar ist.

Nach kurzer Zeit werden die Zuckungen viel weniger energisch, die Ermüdungspausen bedeutend länger. Die Reflexerregbarkeit sinkt immer mehr. Endlich sitzt das Thier da mit geschlossenen Augen, reagirt auf keinen Reiz, erträgt die Rückenlage. Auf elektrische Reizung vom N. ischiadicus erfolgt maximale Streckung der Extremität. Die Herzthätigkeit ändert sich nicht merklich. Während der Periode der Reflexsteigerung ist der Muskeltonus etwas erhöht. Die Erscheinung verschwindet bei Eintritt der Narkose allmählich.

Beim Warmblüter (Ratte) ist die betäubende Wirkung die vorherrschende. Zuerst tritt erhöhte Athemfrequenz, geringe Reflexsteigerung und Zittern auf. Zu dieser Zeit aber schon sitzt das Thier meist ruhig da mit geschlossenen Augen. Dann treten clonisch-tonische Krämpfe in den Extremitäten auf, tactile Reize rufen heftiges Zittern hervor, auf Schnalzen fährt das Thier heftig in die Höhe; zu einer activen Fortbewegung ist es nicht zu veranlassen. Später kommen keine Krämpfe mehr zur Beobachtung, wohl aber leichte Bewegungen in den Extremitäten und Zittern. In diesem Stadium ist auch die (übrigens stets normal vorhandene) Reaction auf Schnalzen herabgesetzt. Mit Eintritt der Reflexerhöhung werden die Muskeln

der Extremitäten und des Schwanzes rigider und verharren in diesem Zustand während der ganzen Beobachtungszeit. Dieser Symptomencomplex hält viele Stunden an — 10—12—18 Stunden. Dann erholt sich das Thier allmählich, oder es stirbt, ohne dass irgend eine besondere Erscheinung auftritt. Die Section ergiebt nichts von Belang.

Der Propylenthioharnstoff wirkt im Vergleich zu den Pseudoharnstoffbasen erst in relativ grossen Dosen. Bei Esculenten wirkten 0,05, bei mittelgrossen Ratten 0,1 noch nicht merklich, während die Pseudoharnstoffbasen in 10—15fach geringerer Menge bereits tödtliche Dosis sind. Erst die doppelte Gabe liess die Erscheinungen deutlich zu Tage treten.

Vergleiche ich die drei isomeren Verbindungen, bezüglich ihrer pharmakologischen Wirkungen, so hat zunächst bei allen ein Einfluss auf die Respiration statt. Ferner erregen sie erst das Centralnervensystem, um es zuletzt in seinen Functionen zu hemmen. Hier setzen aber auch die charakteristischen Unterschiede ein. Es ist langsame Resorption nöthig, damit Thiosinamin erst erregend wirkt, damit Propylenpseudothioharnstoff narkotische Wirkung zeige.

Zum weiteren Vergleich will ich über die Wirkung des Harnstoffes, des Sulfoharnstoffes und einiger Derivate kurz referiren, da sie chemisch den drei untersuchten Sulfoharnstoffen verwandt sind.

Falck[1]) und Lammers[2]) fanden, dass Harnstoff $CO<^{NH_2}_{NH_2}$, in Wasser und Alkohol leicht löslich, in Aether fast unlöslich, in sehr grossen Dosen schwach narkotisch wirkt bei subcutaner Application. Der Tod tritt unter Krämpfen ein. Ich erzielte bei Fröschen auf 0,1 leichten Stupor und Paresen. Kochsalz in der dreifach äquivalenten Menge machte keine analoge Erscheinung.

Sulfoharnstoff, $CS<^{NH_2}_{NH_2}$ leicht löslich in Wasser, schwer in kaltem Alkohol und Aether, verursachte in Dosis von 2,0 intravenös 1 Stunde lang gesteigerte Puls- und Athemfrequenz (Lange). Ratten zeigen nach 2,0 subcutan geringe Herabsetzung der Reflexe, sitzen fortwährend ruhig da mit geschlossenen Augen. Dieser Zustand wurde 8 Stunden unverändert beobachtet. Nachts gingen sie ein.

Lange (l. c.) experimentirte noch mit verschiedenen anderen Sulfoharnstoffen:

---

1) Toxikologische Studien, Deutsche Klinik 1872.

2) Versuche mit Harnstoff. Diss. Marburg 1872.

Phenylsulfoharnstoff, $CS<^{NH_2}_{NH \,.\, C_6H_5}$, schwer löslich.

Aethylschwefelharnstoff, $CS<^{NH_2}_{NH \,.\, C_2H_5}$, leicht löslich in Wasser und Alkohol.

Acetylschwefelharnstoff, $CS<^{NH_2}_{NH \,.\, C_2H_3O}$, schwer löslich in Wasser, leicht in Alkohol.

Von diesen Körpern ist nach Lange der Aethylschwefelharnstoff nahezu ganz unwirksam; die beiden anderen wirken im Wesentlichen wie Thiosinamin; der Phenylsulfoharnstoff indes anscheinend stärker.

Diphenylschwefelharnstoff, $CS<^{NH \,.\, C_6H_5}_{NH \,.\, C_6H_5}$, in Wasser kaum löslich, leicht in Aether und Alkohol. 5,0 sind beim Hund unwirksam.

Dimethylsulfoharnstoff, $CS<^{NH \,.\, CH_3}_{NH \,.\, CH_3}$, leicht löslich in Wasser und Alkohol, rief in Dosis von 2,0 intravenös beim Kaninchen kurzdauernde, leichte Narkose hervor.

Allylphenylschwefelharnstoff, $CS<^{NH \,.\, C_3H_5}_{NH \,.\, C_6H_5}$, unlöslich in Wasser, leicht löslich in Aether, löst zu 5,0 per os gegeben Erbrechen und Diarrhöen aus.

Allyläthylschwefelharnstoff[1]), $CS<^{NH \,.\, C_3H_5}_{NH \,.\, C_2H_5}$, schwer löslich in Wasser und Alkohol, macht intravenös (1,75 beim Hund) krampfähnliche Bewegungen, Speicheln, Zittern, Flankenathmen.

Methyläthylschwefelharnstoff, $CS<^{NH \,.\, CH_3}_{NH \,.\, C_2H_5}$, leicht löslich in Wasser und Alkohol. Auf 2,0 zeigen Hunde Anfangs gesteigerte Athemfrequenz, Schwäche und Schlafsucht, in den nächsten Tagen Reflexsteigerung und Tetanus. Tod.

Ich selbst untersuchte noch

Aethylensulfoharnstoff, $CS<^{NH \,.\, CH_2}_{NH \,.\, CH_2}$,

löslich in Wasser und Alkohol, wenig in Aether.

Die Wirkung war bei Fröschen (erst von 0,2) wie bei Warmblütern (erst von 2,0 bei der Ratte) eine schwach narkotische.

Bei Betrachtung der Formeln fällt auf, dass die Verbindungen,

1) Ueber die Darstellung und Eigenschaften dieses Körpers hat Lange infolge eines Versehens unrichtige Angaben gemacht.

welche ganz symmetrische Anordnung zeigen wie Harnstoff, Sulfoharnstoff, die Dialkylderivate mit gleichen Alkylen sehr schwach wirksam oder unwirksam sind. Die übrigen, bei denen nur eine NH_2-Gruppe mit einem Radical verbunden ist, und die, welche doppelt alkylirt sind, aber durch ungleiche Radicale, sind sehr energisch wirksam. Gleiche Wirkungen aber haben sie keineswegs. Die einen wirken fast nur krampferzeugend, die anderen fast nur narkotisch, noch andere zeigen beide Erscheinungen neben einander. Dass physikalische Verhältnisse, wie Löslichkeit, Schnelligkeit der Resorption u. s. w., einen Einfluss haben, geht daraus hervor, dass unter willkürlich abgeänderten Resorptionsbedingungen die Salze des Propylenpseudothioharnstoffes andere Erscheinungen verursachen. Doch kann die Hauptwirkung nicht von diesen Eigenschaften abhängen, da Verbindungen, welche z. B. fast dieselben Löslichkeitsbedingungen zeigen, ganz verschiedene Wirkungen äussern. Im Ganzen lassen sich übrigens diese Verhältnisse nicht gut übersehen. Mit Bezug auf die Constitution der Körper scheint mir aber, dass die mit der Pseudoformel in ihrer Wirkung sich am weitesten vom Harnstoff und Sulfoharnstoff entfernen. Näher den letzteren stehen die monoalkylirten Verbindungen, während die dialkylirten mit verschiedenen Radicalen die Mitte zwischen beiden einnehmen.

Aus alledem möchte ich die Vermuthung herleiten, dass in den aufgeführten Sulfoharnstoffen nicht eine bestimmte Gruppe, sondern nur die Art der gegenseitigen Verknüpfung für die Wirkung maassgebend ist, welche wir als specifisch bezeichnen.

Sieht man aber andere Harnstoffderivate auf ihre Wirkung an, wie die von Binet[1]) untersuchten vier Urethane, die vorwiegend ihren Angriffspunkt im Grosshirn haben und erst sehr spät und in grossen Dosen auch medullare Erscheinungen bewirken, so ist man zu anderer Annahme eher geneigt. Möglicher Weise kommt bei den Urethanen der Methyl- und Aethylgruppe eine selbständigere Stellung zu oder aber hier kommen ganz andere physikalische Verhältnisse in Frage. Jedenfalls müssten zu einer Entscheidung noch weitere Urethane untersucht werden.

Ich lasse die Protokolle folgen, welche die einzelnen klinischen Erscheinungen genauer ausführen. Dass stets 2—3 Controlversuche gemacht sind, möchte ich noch bemerken. Die Substanzen kamen durchweg in $^1/_{10}$-Normallösungen zur Verwendung.

1) Wirkung einiger Urethane u. s. w. Referirt im neurologischen Centralblatt. Nr. 23. 1894.

Rana esculenta, mittelgross.

11 h. 37 m. 0,1 ccm 1/10 norm. = 0,0037 Jodpropylen-ψ-thioharnstoffchlorhydrat in Brustlymphsack injicirt.

11 h. 45 m. Respiration wird sehr frequent und weniger ausgiebig.

11 h. 58 m. Geringe Steigerung der Reflexe. Athmung frequent und schwach.

12 h. 10 m. Dasselbe. Erträgt nicht Rückenlage.

12 h. 12 m. Injection 0,0037 = 0,1 ccm 1/10 norm.

12 h. 20 m. Reflexsteigerung deutlicher. Dreht sich vom Rücken aus nur mit Mühe um.

12 h. 30 m. Streckung von 2 Secunden bei Erschütterung.

12 h. 40 m. Ab und zu anscheinend spontane Zuckungen (Streckkrampf) in den Extremitäten. Die Athmung steht einige Minuten, tritt bald wieder sehr frequent und schwach auf.

3 h. — m. Auf Reize tetanische Streckung.

4 h. 40 m. Dgl. Stirbt Nachts.

Rana esculenta, klein.

9 h. 50 m. 1 ccm 1/10 norm. = 0,023 Brompropylen-ψ-thioharnstoffchlorhydrat in Brustlymphsack.

9 h. 53 m. Auf Reiz träge Bewegungen.

9 h. 55 m. Fährt beim Aufklopfen auf den Tisch zusammen.

9 h. 58 m. Einige ungeschickte Sprünge. Schrei. Springt hoch auf und fällt auf den Rücken. Tetanus 6 Secunden. Darauf heftige tonisch-clonische Krämpfe der gesammten Körpermusculatur. Die Muskeln, besonders der Extremitäten, sind bretthart. Die Beine können passiv nicht gebeugt werden.

9 h. 59 m. Schlaffe Lähmung. Kein tactiler Reiz ist wirksam. Herz schlaff, contrahirt sich nur minimal.

10 h. 10 m. Derselbe Befund.

10 h. 20 m. Herzstillstand.

Rana esculenta, klein.

5 h. 28 m. 0,2 ccm 1/10 norm. = 0,0074 $C_4H_7JSN_2$. HCl in Brustlymphsack.

5 h. 35 m. Träge Bewegungen.

5 h. 39 m. Geringe Reflexsteigerung.

5 h. 40 m. Einige lebhafte Sprünge, fällt auf den Rücken, dreht sich wieder um. Springt dann hoch auf, fällt auf den Rücken. Erst Spreizen der hinteren Extremitäten, dann Tetanus, der sich durch Reize noch verstärken lässt.

5 h. 44 m. Schlaffe Lähmung beginnt einzutreten. Tetanus nur auf Reiz. Die Extremitäten lassen sich beugen, strecken sich aber energisch beim Loslassen.

5 h. 46 m. Reflextetanus viel geringer an Intensität.

5 h. 50 m. Auf Reizung geringe Zuckung.

5 h. 55 m. Dgl.

6 h. — m. Unerregbar.

Rana esculenta, mittel.

3 h. 10 m. $^1/_3$ ccm $^1/_{10}$ norm. = 0,005 Propylenpseudothioharnstoffchlorhydrat Brustlymphsack.

3 h. 25 m. Geringe Reflexsteigerung.

3 h. 50 m. Reflexe stärker gesteigert.

4 h. 30 m. Dgl.

6 h. — m. Anscheinend normal. Nachts Tod.

Rana esculenta, gross. A. und V. iliaca dextr. unterbunden.

12 h. 45 m. $^1/_2$ ccm $^1/_{10}$ norm. = 0,014 $C_4H_7JN_2S$. HCl in Brustlymphsack.

12 h. 55 m. Uebererregbar.

1 h. — m. Schrei. Tetanus. Die unterbundene Extremität betheiligt sich genau wie andere.

1 h. 8 m. Tetanus weniger heftig.

1 h. 15 m. Die hinteren Extremitäten lassen sich beugen. Schwacher faradischer Strom: Reizung des l. N. isch. geringe Zuckung. Reizung des r. N. isch. maximale Zuckung.

1 h. 20 m. Starker faradischer Strom auf Nn. isch. Links langsame unvollkommene Streckung. Rechts energisch maximal.

1 h. 25 m. Sehr starker faradischer Strom. R.-A. 2 cm. Links sehr träge halbe Streckung. Rechts maximale Wirkung.

5 h. — m. Schwacher faradischer Strom. Links sehr geringe Wirkung. Rechts energische Streckung.

Rana esculenta gross. Herz freigelegt.

12 h. 45 m. 24 Contractionen in der Minute.

12 h. 49 m. 24.

12 h. 51 m. 24.

In Bauchhöhle $^1/_2$ ccm $^1/_{10}$ norm. = 0,012 $C_4H_7BrN_2S$. HCl injicirt.

12 h. 52 m. 16.

12 h. 53 m. 14. Systole kürzer, Diastole verlängert.

12 h. 54 m. 16. Contractionen träger.

12 h. 56 m. 14.

1 h. — m. 14.

1 h. 10 m. 14.

1 h. 12 m. Tetanus.

1 h. 14 m. 8. Sehr kräftige Systole.

1 h. 16 m. 8.

1 h. 20 m. 8.

1 h. 24 m. 10.

1 h. 30 m. 10. Noch Tetanus.

1 h. 40 m. 10. Dgl.

1 h. 45 m. Lähmung beginnt. Herzaction wird allmählich schwächer.

1 h. 50 m. 12.

3 h. — m. 24. Herz schlaff. Geringe Systole.

4 h. — m. 24. Dgl.

Rana esculenta, mittel. Herz freigelegt.

5 h. 50 m. 32 Pulse in 1 Minute

5 h. 56 m. Einige Tropfen Muscarinlösung (synthet.) aufgetropft.

5 h. 58 m. 1 ccm $^{1}/_{10}$ norm. — 0,03 $C_4H_7JN_2S$. HCl in Bauchhöhle.

6 h. 4 m. 16 schwache Pulse in 1 Minute. Herz diastolisch erweitert.

6 h. 5 m. Diastolicher Stillstand. Diastole nicht maximal.

6 h. 12 m. Krämpfe. 30 eben sichtbare Pulse in der Minute.

6 h. 15 m. Dgl. 6 h. 35 m. Dgl.

6 h. 40 m. 1 Tropfen Atropin. sulf. 1 proc. Lösung. Nach 20 Secunden 40 kräftige Pulse pro Minute.

Rana esculenta, mittel.

10 h. 45 m. 1,8 ccm $^{1}/_{10}$ norm. = 0,05 $C_4H_7JN_2S$. HCl in Brustlymphsack.

10 h. 52 m. Tetanus. Durchschneidung des Rückenmarkes dicht unterhalb der Medulla oblongata. Tetanus hört sofort auf, ist aber leicht durch Erschütterung auszulösen.

10 h. 55 m. Dgl. 11 h. Dgl.

11 h. 5 m. Unerregbar.

Japanische Ratte, 4 Monate.

10 h. 30 m. 0,005 $C_4H_7BrN_2S$. HCl subcutan.

11 h. — m. Nichts.

12 h. — m. Sehr geringe Reflexsteigerung.

12 h. 30 m. Stärkere Steigerung. Athmet angestrengt und frequent. Sitzt sehr ruhig da, zittert aber heftig.

1 h. — m. Kurzdauernder clonischer Krampf in den Extremitäten.

1 h. 20 m. Geringe Zuckungen.

4 h. — m. Noch starke Reflexsteigerung.

5 h. — m. Erregbarkeit lässt nach.

Weisse Ratte, gross.

5 h. 50 m. 0,0152 $C_4H_8N_2S$. HCl subcutan (ψ-Verb.).

6 h. 10 m. Taumelig.

6 h. 23 m. Salivation.

6 h. 40 m. Bewegungen träger. Frequente Athmung.

6 h. 50 m. Zittert. Stark übererregbar.

7 h. 15 m. Dösig. Reflexe noch gesteigert. Stirbt Nachts.

Ratte weiss, 5 Monate.

11 h. 25 m. $^{1}/_{2}$ ccm norm. = 0,014 $C_4H_7JN_2S$. HCl subcutan.

11 h. 30 m. Unbehagen, frequente Athmung.

11 h. 34 m. Heftiges Zittern.

11 h. 35 m. Salivation.

11 h. 36 m. Uebererregbar.

11 h. 41 m. Sperrt das Maul auf, fällt auf die Seite. Tetanus. Die gesammte Musculatur, besonders Schwanz und Extremitäten, bretthart.

11 h. 42 m. Tonisch-clonische Krämpfe. Besonders heftig in Gesichts- und Extremitätenmusculatur. Gehörsreize verstärken die Krämpfe.

11 h. 44 m. Legt sich auf den Bauch, Kopf auf Pfoten, bleibt ruhig, athmet sehr heftig, sperrt ab und zu das Maul auf.

11 h. 50 m. Fährt beim Aufklopfen in die Höhe.

11 h. 55 m. Kurzdauernder tonisch-clonischer Krampf 3—4 Secunden auf Erschütterung.

12 h. 1 m. Speichelt, sitzt da, die Hinterbeine gespreizt, zittert, kann sich kaum von der Stelle bewegen. Flankenathmung.

12 h. 8 m. Zittern. Fährt zusammen. Springt hoch auf, fällt auf die Seite, springt wieder auf. Tetanus. In der Gesichtsmusculatur starke tonisch-clonische Zuckungen.

12 h. 15 m. Die Krämpfe haben mehr clonischen Charakter. Bald tritt wieder Tetanus in vollster Heftigkeit auf. Das Thier fällt auf die Seite. Fortwährend wird es im Käfig hin und her geschleudert. Dieser Zustand dauert bis

12 h. 30 m. Muskeln werden plötzlich schlaff. Tod.

Meerschweinchen, 600 g.

19. Febr. Circa 0,02 ccm $^1/_{10}$ norm. = 0,0005 $C_4H_7BrN_2S . HCl$ subcutan. Keine Erscheinung.

21 Febr. Circa 0,04 ccm $^1/_{10}$ norm. = 0,001 subcutan. Nach 1 Std. erhöhte Reflexe. Nach 3 Std. erholt.

22 Febr. 10 h. 0,1 ccm $^1/_{10}$ norm. = 0,0023 subcutan.

12 h. — m. Tonisch-clonische Krämpfe in der Kiefermusculatur 10 Minuten lang.

1 h. — m. Noch etwas übererregbar.

4 h. — m. Erholt.

23. Febr. 0,1 ccm $^1/_{10}$ norm. = 0,0023 subcutan. Geringe Erhöhung der Reflexe.

24. Febr. 10 h. 30 m. 0,7 ccm $^1/_{10}$ norm. = 0,016 subcutan.

11 h. 10 m. Uebererregbar.

12 h. 35 m. Legt sich auf die Seite. Manegebewegungen.

12 h. 36 m. Tonisch-clonische Krämpfe. Musculatur bretthart.

12 h. 40 m. Ruhepause. Reflectorisch Tetanus leicht auslösbar.

12 h. 41 m. Clonische Krämpfe in den hinteren Extremitäten.

12 h. 42 m. Versuch zu laufen. Fällt auf die Seite. Tetanus. Manegebewegungen.

12 h. 46 m. Heftigste Krämpfe und Manegebewegungen.

1 h. 53 m. Plötzlich schlaff. Athmung steht. Herz schlägt noch schwach. Tod.

Katze, 2500 g.

1 ccm $^1/_{10}$ norm. = 0,023 $C_4H_7BrN_2S . HCl$. subcutan. Nach 15 Min. Speichelfluss und Unruhe. Hält 3 Stunden an. Keine Reflexsteigerung. Appetitlos für den Tag.

Kater, 3000 g, sehr zahm.

11 h. — m. 6,5 ccm $^1/_{10}$ norm. = 0,1 $C_4H_8N_2S . HCl$ (ψ-Verb.) per os

11 h. 5 m. Athmet sehr schnell.

11 h. 12 a. Speichelt.

11 h. 12 m. Etwas unruhig.

11 h. 50 m. Geringe Reflexsteigerung. Erregt.

12 h. 40 m. Dasselbe. Speichelt stark.

1 h. 20 m. Unruhe. Dyspnoische Athmung. Erregt. Faucht bei jedem Reiz.

3 h. — m. Speicheln hat aufgehört. Noch unruhig. Keine erhöhten Reflexe.

6 h. — m. Dasselbe. Appetitlos. Am nächsten Tag erholt.

Kater, 2500 g.

3 h. 55 m. 10 ccm $^1/_{10}$ norm. = 0,152 $C_4H_8N_2S$. HCl per os (ψ-Verb.).

4 h. 15 m. Speichelfluss.

4 h. 20 m. Erbricht.

4 h. 30 m. Würgen.

4 h. 40 m. Zittern. Zuckungen in den Extremitäten. Keine Reflexsteigerung.

4 h. 47 m. Pfeifende keuchende Athmung. Starke Salivation.

5 h. — m. Reflexe etwas herabgesetzt.

5 h. 10 m. Fällt beim Versuch zu gehen, keucht heftig. Sensibilität normal.

5 h. 20 m. Apathisch auf der Seite liegend. Reagirt auf Anrufen. Flankenathmung.

5 h. 40 m. Sehr apathisch. Läuft gezwungen steif und ungeschickt. Flankenathmung.

9 h. — m. Schreit öfter. Nachts Tod.

Kaninchen, 2500 g. Blutdruckversuch.

Erhält $^1/_3$ ccm $^1/_{10}$ norm. = 0,01 $C_4H_7JN_2S$. HCl intravenös. Zuerst wird die Athmung sehr lebhaft, sistirt aber 7 Minuten nach Eintritt des Tetanus. Nun erst sinkt auch der Blutdruck allmählich, der sich bis dahin auf 92 mm mittlerer Höhe gehalten hatte.

Rana, esculenta mittel.

6 h. 46 m. 0,1 Propylenthioharnstoff entsprechend circa 9 ccm $^1/_{10}$ normal.

6 h. 50 m. Unruhe.

6 h. 55 m. Geringe Reflexsteigerung.

7 h. — m. Streckung auf Erschütterung.

7 h. 2 m. Stärkere Reflexsteigerung.

7 h. 3 m. Kurzdauernder Reflextetanus (Aufklopfen). Rückenlage wird nicht ertragen.

7 h. 10 m. Die Streckung auf Reize nicht mehr maximal. Kann nicht mehr springen, aber noch kriechen.

7 h. 12 m. Geringe Steigerung der Reflexe.

7 h. 13 m. Auf elektrische Reize geringe Abwehrbewegungen. Erträgt Rückenlage. Augen geschlossen. Zieht ein schnell gestrecktes Bein an, ein langsam gestrecktes nicht.

7 h. 25 m. Dreht sich auf stärkere Reize vom Rücken um. Herz freigelegt, 50 kräftige Pulse in 1 Minute.

Am folgenden Tag stark übererregbar. Auf Reize pikrotoxinähnliche Krämpfe. Stirbt Nachts.

Ratte, jung.

11 h. 21 m. 0,05 Propylenthioharnstoff subcutan, entsprechend 4 $^1/_2$ ccm $^1/_{10}$ normal.

12 h. — m. Keine Erscheinung. 0,05 subcutan.

12 h. 55 m. Leichte Krämpfe clonischen Charakters in den vorderen Extremitäten.

1 h. 15 m. Sitzt ruhig. Augen geschlossen. Träge.

1 h. 30 m. Dasselbe.

3 h. — m. Zittert auf Reize heftig, athmet schnell. Ist zum Gehen nicht zu bewegen. Reflexe etwas erhöht.

3 h. 30 m. Sitzt breitbeinig da mit geschlossenen Augen. Ab und zu einige Bewegungen und Zittern. Der Schwanz wird ganz steif in die Höhe gehalten.

5 h. — m. Dasselbe Bild.

8 h. — m. Dgl. Am nächsten Morgen erholt.

Rana esculenta, mittel.

11 h. 30 m. 0,04 Aethylenthioharnstoff entsprechend circa 4 ccm $^1/_{10}$ norm. in Brustlymphsack.

12 h. — m. Keine Erscheinung. 0,04 injicirt.

12 h. 12 m. Matte Sprünge. Dreht sich aus Rückenlage schwerer um.

12 h. 30 m. Dasselbe.

1 h. — m. Springt träge.

1 h. 30 m. Erholt.

Ratte, klein.

7. Juli. 4 h. 35 m. 0,08 Aethylenthioharnstoff = circa 8 ccm $^1/_{10}$ norm. subcutan. Keine Erscheinung.

8. Juli. 10 h. 0,08 = circa 8 ccm $^1/_{10}$ norm. subcutan.

12 h. 20 m. Sitzt ruhig. Augen geschlossen. Zum Gehen nicht zu veranlassen. Derselbe Zustand bis 7 h.

8 h. — m. Reagirt nur schwach auf Reize.

9. Juli. Sehr träge. Nachts Tod.

XXII.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Marburg.

Ueber den wirksamen Bestandtheil des Ricinusöles.

Zweite Mittheilung.

Von

Hans Meyer.

Vor einer Reihe von Jahren habe ich Versuche[1]) veröffentlicht, die die Frage entscheiden sollten, ob in dem Ricinusöl der Ansicht Buchheim's entsprechend die Ricinolsäure das wirksame Princip sei oder, wie andere Autoren vermutheten, ein sonstiger bisher nicht isolirter Bestandtheil.

Dass die rohe Ricinolsäure abführend wirke, hatte schon Buchheim gezeigt; ich suchte nun die Ricinolsäure durch häufig wiederholtes Umkrystallisiren ihrer Salze zu reinigen und fand ihre Wirksamkeit dadurch nicht vermindert. Durch Behandeln mit salpetriger Säure wandelte ich sie in die stereoisomere, feste Ricinelaidinsäure um und konnte feststellen, dass auch dieser durch wiederholte Krystallisation in weissen, seidenglänzenden Nadeln erhaltene Körper in feiner Emulsion abführend wirkte. Endlich gelang es mir, durch Erhitzen von gereinigter Ricinolsäure mit Glycerin auf etwa 280° im Kohlensäurestrom ein Product zu erhalten, das sich von gewöhnlichem Ricinusöl in chemischer Hinsicht kaum, in der abführenden Wirkung aber garnicht unterschied.

Vor Kurzem nun hat in einer interessanten chemischen Arbeit über das Ricinusöl Herr Juillard[2]), ohne die von mir soeben erwähnte Synthese zu kennen, ebenfalls die künstliche Darstellung des Ricinoltriglycerids versucht, wobei er auch gelegentlich die Bemerkung einfliessen lässt, dass durch pharmakologische Versuche mit einem solchen synthetisch gewonnenen Oele sich die Frage nach dem wirksamen Princip des Ricinusöles sicher müsse entscheiden

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXVIII. S. 145. 1890.

2) Bulletin de la soc. chim. d. Paris. (3) XIII—XIV. 1895.

lassen. Juillard findet jedoch, dass auf die gewöhnliche Art der Darstellung nach Berthelot's bekanntem Verfahren das Triglycerid der Ricinolsäure gar nicht gewonnen werden könne, sondern dass dabei verschiedene Gemenge von Glycerinestern der Polyricinolsäuren entständen, deren einfachster von der Formel



$$\begin{matrix} OH\,.\,C_{17}H_{32}\,.\,COO\,.\,C_{17}H_{32}COO \\ OH\,.\,C_{17}H_{32}\,.\,COO \end{matrix} > C_3H_5OH$$

ein Isomeres des Ricinusöles sei, sich von ihm aber durch unvollständige Löslichkeit in Methyl- und Aethylalkohol wie auch durch eine entsprechend kleinere Verseifungszahl u. s. w. unterscheide. Dagegen glaubt Juillard, nach einer besonderen, umständlicheren Methode, die hier näher anzugeben ohne Interesse ist, zu einem Gemenge von wahrem Triricinoleïn und Diricinoleïn gekommen zu sein, wie er aus der vollständigen Verseifbarkeit bei gewöhnlicher Temperatur und aus dem kryoskopisch ermittelten Moleculargewicht des Productes schliesst. Auf abführende Wirkung scheint die Substanz nicht geprüft worden zu sein.

Aus der Verseifungszahl, die nach Herrn Juillard's eigener Angabe einem Säuregehalt von 91 Proc. entsprach, scheint mir übrigens hervorzugehen, dass es sich um nahezu ungemischtes Diricinoleïn gehandelt hat, als welches 91,41 Proc. Säure verlangt, während dem Triricinoleïn 95,92 Proc., einem Gemenge aber, wie es Juillard berechnet (2 Theile Triricinoleïn und 1 Theil Diricinoleïn) 94,4 Proc. Säure zukäme. An anderer Stelle werde ich in einer chemischen Mittheilung zeigen, dass in diesem Falle der Moleculargewichtsbestimmung eine entscheidende Bedeutung nicht beizulegen ist. Gleichzeitig werde ich dort nachweisen, dass das nach meinem Verfahren gewonnene Oel thatsächlich ein nahezu oder ganz chemisch reines Triglycerid der einfachen Ricinolsäure bildet.

Hier will ich dagegen auf einen anderen, noch zweifelhaften Punkt in der Ricinolfrage eingehen.

Bei seinen in Gemeinschaft mit Krich[1]) ausgeführten Untersuchungen hatte Buchheim unter anderem auch den Aethylester der Ricinolsäure nach dem Vorgange von Rochleder[2]) dargestellt: Derselbe bildete eine gelbliche, neutral reagirende Flüssigkeit von ziemlich scharfem Geschmack, im Uebrigen von ähnlichem Aussehen und Consistenz jedoch dunklerer Farbe wie die Ricinolsäure.

Durch Behandeln mit Kalilauge liess sich der Ester leicht verseifen und aus der Seife auch wieder eine Säure von den äusseren

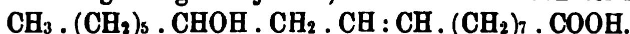
1) Exper. quaedam pharmacologica de oleis Ricini etc. Dorpat 1857.

2) Ann. chem. u. pharm. LIX. p. 260.

Eigenschaften der Ricinolsäure wiedergewinnen. Nun zeigte sich aber nicht nur der Ricinoläthylester selbst als Abführmittel unwirksam sondern ebenso auch die daraus gewonnene Natronseife, und zwar in doppelt so grosser Menge als eine abführend wirkende Dosis gewöhnlicher Ricinolseife. Eine Prüfung der aus der Seife abgeschiedenen, scharf und brennend schmeckenden Säure erschien nach Analogie der entsprechenden Versuche mit roher Ricinolsäure und Seife überflüssig und unterblieb.

In einer weiteren Versuchsreihe wurde von Buchheim das nach Bouis dargestellte Ricinolamid auf abführende Wirkung geprüft und unwirksam befunden; die Versuche, aus dem Amid durch Verseifen mit Säuren oder Alkalien die Ricinolsäure wiederzugewinnen, misslangen sämmtlich.

Aus dem Erfolg dieser Experimente schloss Buchheim und mit ihm auch andere Autoren, dass die reine Ricinolsäure selbst das wirksame Princip nicht sein könne, sondern entweder ein in ihr enthaltener anderer Stoff oder eines ihrer Zersetzungsproducte im Darm. Später hat Buchheim diese Ansicht wieder fallen lassen und die Vermuthung ausgesprochen, es möge bei der Darstellung des Esters die Säure verändert und dadurch unwirksam geworden sein. — In der That legt die Constitution der Ricinolsäure, die wir heute ziemlich genau kennen, eine solche Möglichkeit sehr nahe. Die Ricinolsäure ist eine ungesättigte Oxysäure, wahrscheinlich von der Formel [1])



$$CH_3 . (CH_2)_5 . CHOH . CH_2 . CH : CH . (CH_2)_7 . COOH.$$

Ungesättigte Säuren aber unterliegen sehr leicht chemischen Umsetzungen und Veränderungen; ich erinnere nur an das „Wandern der doppelten Bindung“ beim Kochen mit Natronlauge [2]), an die leichte Sättigung unter Addition von Wasserstoff oder Halogen u. a. m. Die in der Ricinolsäure ausserdem enthaltene Hydroxylgruppe ist geeignet, ihre Reactionsfähigkeit noch nach anderer Seite zu vermehren. Untersuchungen über andere analog zusammengesetzte Säuren liegen allerdings nicht vor, zumal solche Körper meines Wissens überhaupt nicht bekannt sind.[3]) Doch hat von der Ricinolsäure selbst Herr Juillard [4]) angegeben, dass sie durch Salzsäure in der Kälte leicht in einbasische Polyricinolsäure (Ricinyl-ricinolsäuren), bei höherer

---

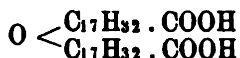
1) Goldsobel, Bericht der Deutschen chemischen Gesellschaft. Bd. XXVII S. 3121. 1894.

2) Fittig, Ebenda. Bd. XXIV. S. 82. 1891.

3) Die Oxyakrylsäure kann wegen der unmittelbaren Nähe des Hydroxyls an der Stelle doppelter Bindung kaum hierher gerechnet werden.

4) Bull. soc. chim. de Paris. (3) 11. p. 210 ff. 1894.

Temperatur aber in zweibasische Diricinolsäure



$$O <\begin{matrix} C_{17}H_{32}\,.\,COOH \\ C_{17}H_{32}\,.\,COOH \end{matrix}$$

verwandelt werde.

Zur pharmakologischen Klärung der vorliegenden Frage habe ich zunächst Buchheim's Versuche wiederholt und habe sie zum Theil bestätigen können.

Versuche mit Ricinolsäureestern.

Der durch Sättigen einer alkoholischen Ricinolsäurelösung mit Chlorwasserstoff erhaltene Ester bildet eine gelbbraune, ölige, fast neutrale Flüssigkeit von der Dichte 0,9294 bei 20°; er zeigte sich als Laxans unwirksam [1]), ebenso die daraus wieder gewonnene Säure. Diese letztere besass nun der reinen Ricinolsäure gegenüber auch chemisch gewisse, wenn auch nicht erhebliche Unterschiede: Ihre Dichte fand ich mit dem Pyknometer bei 12° gleich 0,9540, ihre Refraction für Na-Licht bei 12° mit dem Pulfrich'schen Refractometer bestimmt gleich 1,47519. Für gewöhnliche reine Ricinolsäure betragen die entsprechenden Grössen nach meinen Bestimmungen 0,9460 und 1,47392 bei 12°. — Das Barytsalz, aus Alkohol umkrystallisirt, ergab als Mittelwerth von drei nahe übereinstimmenden Analysen einen Gehalt von 18,22 Proc. Ba, während ricinolsaures Baryum + H_2O 18,32 Proc. Ba verlangt. Sein Schmelzpunkt schwankte je nach den verschiedenen Präparaten zwischen 106° und 118° C. gegenüber 132° bei ricinolsaurem Baryum. Die Säure addirte direct Brom, war also ungesättigt geblieben.

Auf die weitere chemische Untersuchung dieser Säure, die ich der Kürze halber vorläufig als Pseudoricinolsäure bezeichnen will, einzugehen, hat hier kein Interesse; nur mag kurz bemerkt werden, dass es sich nicht oder nicht allein um die Bildung jener von Juillard beschriebenen Polyricinolsäuren handeln kann, da letztere bei der Verseifung in der Wärme zerlegt werden und normale Ricinolsäure liefern; übrigens aber auch nach meinen Versuchen abführend wirken. Inzwischen war es leicht festzustellen, dass die pharmakologische Wirksamkeit der Ricinolsäure durch energische Be-

1) Die Versuche wurden, wie in meinen früheren Experimenten, an Katzen ausgeführt. Die angewandten Gaben betrugen 2—4 g. In der vor einiger Zeit erschienenen Dissertation von A. Sikkel (Freiburg 1892) wird als brauchbares Versuchsthier zu Experimenten mit Ricinusöl das Kaninchen empfohlen: die eigenen Versuchsresultate des Herrn Sikkel, die im Uebrigen der Erwähnung nicht werth sind, beweisen von Neuem das Gegentheil.

handlung mit Chlorwasserstoff schon bei mässiger Temperatur vernichtet wird. Ich löste Ricinolsäure in dem gleichen Volum Benzol und leitete unter leichtem Erwärmen auf dem Wasserbad trockene Salzsäure bis zur Sättigung ein. Die durch Waschen mit Wasser von Salzsäure, durch Abdampfen von Benzol befreite Säure war nunmehr unwirksam geworden. Sie stellte ein zähes, hellbraunes Oel dar und erwies sich bei der Verseifung und Darstellung der Baryum- und Zinksalze als ein Gemenge verschiedener Säuren.[1])

Ich habe darauf versucht, die störende Einwirkung der Salzsäure zu vermeiden, und habe den Aethyl- und den Methylester der Ricinolsäure dargestellt, indem ich die trockene Natron- oder Barytseife der letzteren mit Aethyl- oder Methyljodid in zugeschmolzenem Rohr erhitzte. Die Reaction trat bei etwa 160° ein und war nach 8–10 stündigem Erhitzen in der Regel beendet.

Die Reactionsproducte, von Salzen und überschüssigem Alkyljodid befreit, bildeten neutral reagirende, gelb bis gelbbraun gefärbte, dünnflüssige Oele von fadem, hinterher schwach kratzendem Geschmack. Der so gewonnene rohe Aethylester besass (im Mittel von 3 Bestimmungen) die Dichte 0,919 bei 20°/4°, der Methylester 0,936 bei 15°.

Sie hatten abführende Wirkung, wenn schon dem Anschein nach etwas schwächer als Ricinusöl. Die aus den beiden Estern durch Verseifung wiedergewonnenen Säuren zeigten sich ebenfalls wirksam, sowohl als freie Säuren wie in Form des aus ihnen dargestellten Glycerids.

Endlich habe ich versucht, durch Destillation die Ricinolester von nicht flüchtigen Stoffen und Zersetzungsproducten zu befreien und auf diese Weise zu einer in strengerem Sinne reinen Ricinolsäure zu kommen. Es gelang mir, die Aethyl- und Methylester unter einem Druck von 10—18 mm Hg bei etwa 240—260° C. zu destilliren, anscheinend ohne Zersetzung.

Das Destillat des Aethylesters, ein fast wasserhelles, neutrales, öliges Liquidum von 0,918 Dichte bei 14°, von mildem, hinterher etwas scharfem Geschmack, erwies sich als wirksam. Es wurde mit Kalilauge verseift und die aus der Seife abgeschiedene, hellweingelbe Säure mit Glycerin in der früher beschriebenen Weise vereinigt: das resultirende neutrale Oel erwies sich ebenfalls als kräftig abführend. Dieselben Resultate wurden erzielt mit dem Destillate

1) Auf Ricinusöl hat die Salzsäure keinen derartigen Einfluss, wohl aber Brom, wenn es bis zur Sättigung einwirkt: das Product zeigt dann gar keine abführende Wirkung mehr.

des aus Ricinolseife und Jodmethyl gewonnenen Methylesters: auch dieses Destillat — eine neutrale, schwachgelbliche Flüssigkeit von 0,924 Dichte bei 15° — wirkte abführend und desgleichen die aus dem Destillat regenerirte Säure.

Ob indess die so aus den destillirten Estern erhaltene Säure als nunmehr völlig reine, sonst aber unveränderte Ricinolsäure anzusprechen sei, erscheint mir zweifelhaft; ihre Dichte fand ich bei 16° gleich 0,9317, also nicht unerheblich niedriger als die der ursprünglichen, aus dem umkrystallisirten Baryumsalz abgeschiedenen Ricinolsäure. Ihre weitere chemische Untersuchung habe ich nicht vorgenommen; ich möchte deshalb auf diese mit den Destillationsproducten der Ricinolester angestellten Experimente kein für die vorliegende Frage entscheidendes Gewicht legen. Es sei nur noch erwähnt, dass der in gleicher Weise destillirte Pseudoricinolsäureester sich, wie erwartet, als unwirksam erwies.

In guter Uebereinstimmung mit den soweit gewonnenen Resultaten stehen meine Versuche mit Ricinolamid. Die Darstellung desselben geschah in der seit Bouis bekannten Weise durch Stehenlassen von Ricinusöl mit alkoholischem Ammoniak. Das mehrfach aus verdünntem Alkohol, zuletzt aus Holzgeist umkrystallisirte Präparat bildete eine schneeweisse, undeutlich krystallinische weiche Masse, die den Schmelzpunkt bei 58—60° C. zeigte (Bouis giebt 66° C. an). Es erwies sich, wie schon Krich gesehen hatte, als unwirksam. Die Verseifung des Amids ist Krich und Buchheim, wie es scheint, weder mit Salzsäure, noch mit Alkali gelungen. In der That wird, wie auch ich gefunden habe, das Ricinolamid von wässriger Säure oder Lauge ungemein schwer angegriffen, dagegen leicht in alkoholischer Lösung. Bei Anwendung von etwa 10proc. Schwefelsäure entsteht dann nach mehrstündigem Erhitzen auf 70° zunächst ein neutraler Aethylester, der durch Kalilauge leicht verseift wird. Die aus dem Kalisalz darauf abgeschiedene Säure zeigte die Dichte 0,935 bei 16° C., lieferte ein der Ricinolsäure entsprechend zusammengesetztes Barytsalz, erwies sich aber als unwirksam: gerade so, wie in den oben mitgetheilten Versuchen die aus dem mit Salzsäure condensirten Aethylricinolester wiedergewonnene Säure.

Wendet man dagegen zur Verseifung des Ricinolamids alkoholische Kalilauge an, so resultirt schon bei Wasserbadtemperatur leicht und schnell die Kaliseife der Ricinolsäure, die mittelst Salzsäure entbunden und darauf mit Glycerin verestert ein normal abführend wirkendes Oel liefert.

Nach meinen früheren und gegenwärtigen Untersuchungen dürfte nunmehr unter anderem Folgendes feststehen:

1. Ricinusöl verliert nicht seine Wirksamkeit durch Erhitzen auf 300°, auch nicht durch Behandeln mit trockener Salzsäure. Dagegen ist das mit Brom „gesättigte" Oel unwirksam.

2. Freie, durch beliebiges Umkrystallisiren ihrer Salze gereinigte Ricinolsäure wirkt, wenn sie in den Darm gelangt, ebenso wie Ricinusöl abführend. Weder durch Erhitzen mit Wasser bis auf 300° C., noch durch anhaltendes Kochen mit Kalilauge wird ihre Wirksamkeit zerstört, wohl aber unter Umständen durch Mineralsäuren; auch die mit Hülfe der letzteren dargestellten Ricinolsäureester sind nicht nur selbst unwirksam, sondern liefern bei der Verseifung auch eine als Laxans unwirksame, wenn schon sehr kratzend schmeckende Säure (Pseudoricinolsäure).

3. Dagegen erweisen sich die unter Ausschluss von Mineralsäuren gebildeten Alkoholester der Ricinolsäure wie auch die aus ihnen regenerirten Säuren als normal wirksam; ebenso die aus dem Ricinolamid durch alkalische Verseifung wiedergewonnene Ricinolsäure.

Aus alledem wird, wie mir scheint, der endgültige Schluss gezogen werden dürfen, dass das abführende Princip im Ricinusöl nichts anderes ist als die Ricinolsäure, die ihre specifische Wirkung entfaltet, sobald sie durch Fermentspaltung oder Verseifung des Ricinusöles (oder anderer Ricinolester) in lösliche und damit wirksame Form gebracht ist. Die von Sikkel (l. c.) geäusserte — von vornherein schon unwahrscheinliche — Ansicht, das ungespaltene neutrale Ricinolglycerid möchte specifisch wirksam sein, wird entscheidend widerlegt durch die Thatsache, dass nur diejenigen Ricinolsäureverbindungen abführen, die im Darmkanal entweder selbst löslich sind (Alkaliseifen) oder durch Spaltung löslich werden (Glycerin- und Alkoholester), während das Ricinolamid und die ricinolsaure Magnesia, als welche den Darm ganz oder nahezu ganz unverändert durchwandern[1]), keine abführende Wirkung besitzen.

Unerledigt bleibt — wie übrigens bei allen anderen Drasticis auch — die Frage, welcher besonderen Eigenschaft die Ricinolsäure ihre Wirkung verdankt. Mit der nicht laxirenden, vermuthlich isomeren Pseudosäure theilt sie den ranzig-kratzenden Geschmack, die allgemeine irritirende Wirkung: durch sie ist also ihre specifische, abführende Kraft schlechterdings nicht zu erklären.

---

1) Vgl. Krich, l. c. S. 36 und 37.

Belege und Versuchsbeispiele.

Ricinolsaure Salze. Die Angaben der Handbücher über die Salze der Ricinolsäure beziehen sich meist auf Saalmüller (Ann. der Chem. u. Pharm. 1848. Bd. LIV. S. 114), obwohl seine Analysen fast alle falsch sind; besonders auffallend sind die Zahlen, die ihm seine Barytsalze geliefert haben: 20,23, 20,33, 20,25 und 20,42 Proc. Ba, während für wasserfreies ricinolsaures Baryum sich 18,74 Proc. Ba berechnen. In meiner früheren Publication hatte ich — auf Grund allerdings nur einer Analyse des Herrn Grönwald — angegeben, dass das lufttrockene Salz wasserfrei sei. Das von mir neuerdings nach dem alten Verfahren dargestellte, 4 mal aus Alkohol krystallisirte Salz erwies sich indess als wasserhaltig und blieb es auch selbst nach wiederholtem Erhitzen auf 110—120°. Z. B. lieferte 0,5644 so getrockneter Substanz 0,1755 $BaSO_4$ entspr. 18,29 Proc. Ba; (verlangt für das wasserhaltige Salz 18,32 Proc. Ba). Den Schmelzpunkt des Salzes fand ich bei 132° C. uncorrigirt.

Von dem wiederholt aus Alkohol umkrystallisirten Cadmiumsalz, das bei 100° im Vacuum über Schwefelsäure getrocknet war, lieferten 2,343 g, in Alkohol gelöst und mit H_2S behandelt, 0,4840 CdS entspr. 16,06 Proc. Cd.; (ber. für das wasserfreie Salz 15,86 Proc. Cd).

Pseudoricinolsäureäthylester. Ricinolsäure (aus dem Calciumsalz) in absolutem Alkohol gelöst, unter Einleiten von HCl 4 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Das Product mit Wasser und Kreidepulver versetzt und mit Petroleumäther, der das Aethylat aufnimmt, extrahirt. Das Aethylat bildet eine gelbbraune Flüssigkeit, etwas weniger zähe als Ricinusöl. Dichte bei 20°/4° = 0,9294.

4,0 g davon und in einem anderen Versuche 4,2 g einer Katze eingegeben[1]) hatten gar keine Wirkung. Unter einem barometrischen Druck von 12 mm Hg destillirte bei 250—270° eine hellweingelbe, neutrale Flüssigkeit über von 0,9254 Dichte bei 20°/4°; sie erwies sich ebenfalls in Gaben von circa 4,0 g als unwirksam.

Durch alkoholische Kalilauge wurde der rohe Ester leicht verseift, die Seifenlösung mit Chlorbaryum gefällt, das Barytsalz aus 95 proc. Alkohol unter Zusatz von Chloroform, welches gefärbte Antheile in Lösung hält, wiederholt umkrystallisirt: schneeweisses, trockenes Krystallpulver, das bei 117—118° C. schmilzt.

4,8130 bei 120° getrocknet, liefern:	1,4945 $BaSO_4$	=	18,25	Proc.	Ba
1,7549 im Vacuum bei 100° getrocknet:	0,5408 $BaSO_4$	=	18,13	„	Ba
0,9012 desgleichen :	0,2804 $BaSO_4$	=	18,29	„	Ba
	Mittel		18,22	Proc.	Ba

Die aus dem Barytsalz abgeschiedene Säure zeigte bei 12° die Dichte 0,9540 und die Refraction 1,47519. Eingegeben erregte die Säure bei Katzen alsbald Erbrechen; es wurde deshalb in einem Versuche einer Katze sofort nach Eingiessen von 3,5 der Säure (4½ h. Nachm.) der

1) Zum Eingeben öliger und zäher Flüssigkeit habe ich mir von Herrn Instrumentenmacher Holzhauer eine dicke] metallene, passend gebogene Schlundsonde anfertigen lassen, in der an graduirtem, federndem Stiel ein Spritzenstempel sich bewegt. Ich kann den kleinen Apparat als sehr zweckmässig empfehlen.

Oesophagus in der Aethernarkose mit einem weichen Faden leicht zugeschnürt. Nach dem Erwachen aus der Narkose vergebliche Brechbewegungen. Eine Stunde später wird die Oesophagusschlinge entfernt; kein Erbrechen mehr: die Katze säuft etwas Milch. Bis zum nächsten Morgen noch keine Defäcation. Später fester Koth.

Ricinolsäureester. Ricinolsaures Natron wurde mit mehr als der Hälfte seines Gewichtes Jodäthyl im Druckrohr 7—8 Stunden lang auf 150—170° erhitzt, das Reactionsproduct durch Waschen mit Wasser u. s. w. gereinigt: hellbraune, neutrale, dünnölige Flüssigkeit. Dichte bei 20°/4° bei zwei verschiedenen Präparaten 0,9202 und 0,9151, im Mittel 0,9176.

Bei einer grossen Katze hatten 2,5 g davon in Kapseln eingegeben, keine deutliche Wirkung; nach 4,15 g aber traten reichliche flüssige Kothentleerungen ein.

Die aus dem Ester durch Verseifen u. s. w. gewonnene Säure besass die Dichte 0,9540 und die Refraction 1,47470 bei 11° C., dies sind fast genau die gleichen Zahlen wie bei der unwirksamen Pseudosäure.

1,1947 g des Barytsalzes (Schmelzpunkt 107°) lieferte 0,3654 $BaSO_4$ = 17,99 Proc. Ba. Von der freien Säure wurden circa 3,0 die Kapseln einer Katze eingegeben; 15 Minuten später und nach 1 Stunde nochmals Erbrechen. Aus dem Erbrochenen werden 1,86 g Säure wiedergewonnen, so dass nur circa 1,2 zur Wirkung gelangen können: trotzdem nach circa 4 Stunden dünnbreiige Entleerung und einige Stunden später dünnflüssige Faeces untermischt mit festen Ballen.

Durch Destillation unter 14—20 mm Hg Druck wurde bei 240—250° ein fast farbloses neutrales Oel erhalten von der Dichte 0,9180 bei 14°/4°, aus dem durch Verseifen mit Kalilauge sich eine dickflüssige, hellweingelbe Säure von 0,9317 Dichte bei 16° gewinnen liess. Die Säure lieferte mit Glycerin, im Kohlensäurestrom auf 275—280° erhitzt, ein neutrales Oel, dass schon in Mengen von 2,5 g bei Katzen Durchfall verursachte.

Der Ricinolsäuremethylester wurde auf analoge Weise mit Jodmethyl dargestellt. Er bildet eine hellgelbe Flüssigkeit vom spec. Gewicht 0,9350 bei 10° C.; das durch Vacuumdestillation gewonnene Product war ein wasserhelles, neutrales Oel von 0,9235 Dichte bei 15° C. Es wirkte zu 4,1 g kräftig abführend; desgleichen die aus dem undestillirten Methylester regenerirte Säure schon in Gaben von 2,0 g.

Ricinolamid. Von dem nach Bouis dargestellten und durch Umkrystallisiren gereinigten Ricinolamid wurden circa 12 g mit 20 ccm Alkohol (96 Proc.) und 15 ccm verdünnter Schwefelsäure 5 Stunden lang auf 70° C. erwärmt, darauf mit NaHO alkalisirt: es entweicht Ammoniak, doch bleibt die Oelschicht zunächst ungelöst: Aethylester. Der Ester wird gereinigt, mit Kalilauge circa 15 Minuten lang auf 100° C. erwärmt und dadurch vollständig verseift. Die Seife mit HCl zerlegt liefert eine Säure von 0,935 Dichte bei 16°/4°.

Das Barytsalz derselben schmolz bei 115—119° C. und ergab folgende Zahlen:

1,2995	im Vac. über H_2SO_4 bei 100° getrocknet				
	liefern	0,4016 $BaSO_4$	entspr.	18,17	Proc. Ba
1,3313	desgl.	0,4123	=	18,21	=
1,5854	desgl.	0,4934	=	18,30	=

Die Säure liefert mit Glycerin ein neutrales Oel, das zu 3,0 bei einer Katze keine abführende Wirkung zeigte.

Eine zweite Portion des Ricinolamids wurde mit alkoholischer Kalilauge auf dem Wasserbade erwärmt. Unter reichlicher Entwicklung von Ammoniak erfolgte binnen 1 Stunde Verseifung, wenn schon noch nicht ganz vollständig. Durch Salzsäure wurde die Seife zerlegt, die ölige, abgeschiedene Säure in Ammoniak gelöst; es schied sich dabei noch ein Theil unverseiften Amids aus. Die Ammoniakseife wurde mit $BaCl_2$ gefällt, das Barytsalz aus Alkohol umkrystallisirt. 1,4157 g lieferten 0,4417 $BaSO_4$ entspr. 18,35 Proc. Ba. Die aus dem Bariumsalz befreite Säure gab, mit Glycerin gepaart, ein Oel, das in Gaben von 4,0 bei Katzen reichliche flüssige Darmentleerungen bewirkte.

Marburg im October 1896.

XXIII.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Marburg.

Ueber die Ausscheidung der Gerbsäure und einiger Gerbsäurepräparate (Tannigen und Tannalbin) aus dem thierischen Organismus.

Theilweise nach Untersuchungen des Herrn Dr. H. Spickenboom.

Von

Dr. med. E. Rost.

Die Frage, ob die in den thierischen Organismus eingeführte Gerbsäure als solche unverändert oder in ihren Umwandlungsproducten im Blute kreise und durch den Harn ausgeschieden werde, ist von verschiedenen Forschern verschieden beantwortet worden. Mit der Bejahung oder Verneinung des Ueberganges unveränderter Gerbsäure in den Harn steht und fällt die Annahme einer Fernwirkung des Tannins speciell auf die Nieren, die vom therapeutischen wie pharmakologischen Standpunkt aus hohes Interesse beansprucht.

Um neues Beweismaterial zur Lösung dieser Frage zu bringen, hat sich Herr Dr. Hugo Spickenboom[1]) im hiesigen Institut mit den Schicksalen der Gerbsäure eingehend beschäftigt und insbesondere auch eine Verbindung derselben, das Diacetyltannin oder Tannigen[2]) auf seine Ausscheidung im Harn und Koth untersucht. Die Resultate dieser Arbeit sollen hier in gedrängter Form und mit einigen Zusätzen und Ergänzungen einem grösseren Leserkreis zugängig gemacht werden, indem in Bezug auf alle Einzelheiten und die hier nicht wiedergegebenen Thierversuche auf Spickenboom's Arbeit verwiesen wird.

Historisches.

Die auf die Ausscheidung der Gerbsäure bezüglichen Angaben älterer Autoren sind nur zum kleinen Theil zu verwerthen, da diese

1) Ueber die Schicksale der Gerbsäure und des Tannigen im Thierkörper. Diss. Marburg 1896.

2) Hans Meyer, Tannigen, ein neues Adstringens für den Darm. Deutsche med. Wochenschr. 1894. Nr. 31.

theils mit unzweckmässigen Methoden arbeiteten (O. Schultzen[1]) wandte Aether als Lösungsmittel für Tannin an), theils keine Trennung der Gerbsäure und Gallussäure vornahmen (Mitscherlich[2]) z. B. begnügte sich zur Erkennung der Gerbsäure mit dem positiven Ausfall der Eisenchloridreaction). Die anderen Autoren, die mit einwandfreien Methoden gearbeitet haben, fanden nach Tannindarreichung bei Hunden, (Clarus[3]), Wöhler und Frerichs[4])) oder bei Kaninchen (Schroff[5])) im Harn niemals Gerbsäure, sondern nur Gallussäure.

In neuerer Zeit haben Baumann[6]), Lewin[7]), Stockman[8]), Moerner[9]) und V. Bauer[10]) die Ausscheidung der Gerbsäure genauer untersucht und sind zu Resultaten gelangt, die sich theilweise direct widersprechen.

Baumann fand im Harn eines kleinen Hundes nach Eingabe von 1,5 g Tannin nur Gallussäure.

Lewin will bei Kaninchen, denen er Tannin innerlich, subcutan oder intravenös beibrachte, jederzeit in dem durch Haferfütterung sauren Harn Gerbsäure gefunden haben; im Koth vermochte er nur nach Application per os einmal sehr geringe Mengen Gerbsäure nachzuweisen.

Stockman bestätigte diese Ergebnisse für Kaninchen bei innerlicher Anwendung der Gerbsäure, konnte aber bei Hunden und Menschen nur dann grössere Mengen Tannin im Harn finden, wenn er ihnen Alkalitannat verabreicht hatte. Der Koth enthielt bei Hunden stets nur einen kleinen Theil der einverleibten Gerbsäure.

Moerner's exacte Untersuchungen erwiesen diese Angaben von Lewin und Stockman als unhaltbar, wenigstens gelang es ihm weder in Selbstversuchen nach Einnahme von 1—8 g und Application von 4 g Gerbsäure per clysma, noch an Hunden nach Darreichung

1) Archiv f. Anat. u. Physiol. 1863.

2) Lehrbuch der Arzneimittellehre. Bd. I (1840).

3) Handbuch der spec. Arzneimittellehre. 3. Aufl. 1860.

4) Liebig's Annalen. Bd. LXV.

5) Lehrbuch der Pharmakologie. I. Aufl.

6) Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. I. S. 263 (1877).

7) Virchow's Archiv f. path. Anat. Bd. LXXXI (1880).

8) The action and therapeutical value of vegetable astrigents. British Medical Journal 1886. Vol. II. p. 1077 (abstract of the Thesis, Edinburgh University, August 1886).

9) Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. XVI (1892).

10) Beiträge zur Kenntniss des Tannins und einiger verwandter Substanzen. Diss. Dorpat 1896.

von 1—10 g Gerbsäure diese im Harn aufzufinden. Die Faeces bei den Selbstversuchen fand er stets gerbsäurefrei.

V. Bauer endlich hat nach intravenöser Einführung von Tannin niemals bei Hunden Gerbsäure im Urin constatiren können.

Bei der Nachprüfung dieser Versuchsergebnisse mussten also einerseits alle Bedingungen erfüllt werden, unter denen die einzelnen Forscher bezüglich der Art der verwandten Thiere, der Fütterung und der Gewinnungsmethoden gearbeitet haben, andererseits mit Rücksicht auf die Angaben von Lewin und Stockman das Augenmerk darauf gerichtet werden, ob etwa die Fleischfresser sich anders als die Pflanzenfresser verhielten, und zwar so, dass bei jenen die Gerbsäure vollkommen in Gallussäure umgewandelt würde, während im Organismus der pflanzenfressenden Thiere dieser Vorgang nicht einträte.

Chemisches.

Einige orientirende Bemerkungen über die chemischen Eigenschaften des Tannins und Tannigens und ihres Umwandlungsproductes, der Gallussäure, seien vorausgeschickt.

Während die Gallussäure krystallinisch ist, stellen Tannin und Tannigen ein amorphes Pulver dar. Die letztere Substanz, eine esterartige Verbindung des Tannins mit Essigsäure, ist gelblichweiss und nahezu geschmack- und geruchlos.

Tannigen ist wie Tannin und Gallussäure in Alkohol, Essigäther und wässerigen Alkalien löslich. Nach Untersuchungen des Herrn Prof. Hans Meyer (a. a. O.) wird das Tannigen durch Ammoniak und Ammoniumcarbonat zu Gerbsäure, durch Natriumcarbonat dagegen zu Gallussäure verseift. Das in Alkalien gelöste Tannigen fällt beim Ansäuern aus, um sich in einem Ueberschuss von Säure wieder zu lösen. Ferner löst es sich in neutralreagirendem Formamid ($HCONH_2$).

In Wasser lösen sich Tannin und Gallussäure leicht, das Tannigen dagegen sehr schwer.

In trockenen und alkoholfreien Aether geht Tannin und Tannigen nicht über, wohl aber Gallussäure.

Alle drei Substanzen geben mit Lösungen von Eisenoxydsalzen eine dunkelblaue bis schwarze, mit Jodjodkaliumlösung bei Gegenwart von Ammoniak eine carmoisinrothe Farbe (Griessmayer'sche Jodreaction[1]). Die keineswegs besonders empfindliche und für kleine

1) Zeitschr. f. analyt. Chemie. Bd. XI. S. 43. 1872.

Mengen des zu untersuchenden Körpers nicht zu verwerthende Probe mit Kaliumcyanidlösung,• die Rothfärbung giebt, kommt nur dem Tannin und der Gallussäure, nicht aber dem Tannigen zu.

Die Gerbsäure, wie auch das Tannigen, werden aus ihren neutralen Lösungen durch Leim oder Eiweiss, ferner durch Lösungen von essigsaurem Zink in verdünntem Ammoniak (Carpenis Reagens[1]) und durch einige Alkaloide Morphin, Chinin etc.) in flockigen oder käsigen Niederschlägen ausgefällt.

Methoden zum Nachweis des Tannins, Tannigens und der Gallussäure.

Die Untersuchung des Harnes und des Koths der Versuchsthiere auf genannte drei Substanzen gestaltete sich in folgender Weise.

Der frisch abgesetzte Koth wird angesäuert und mit Alkohol im Soxhlet'schen Extractionsapparat extrahirt; der Extract-Rückstand in Ammoniumcarbonat gelöst, filtrirt und sofort mit Essigsäure versetzt. Ist Tannigen vorhanden, so fällt dies aus. Filtrirt man jetzt vom Tannigenniederschlag ab und versetzt das Filtrat mit Leim- oder Eiweisslösung, so weist ein entstehender Niederschlag auf Gerbsäure hin, von dem wiederum abfiltrirt werden kann, um nach Eindunsten des Filtrates auf die Gegenwart von Gallussäure zu prüfen.

Bei der Verarbeitung des Harnes wird in gleicher Weise verfahren; nur wird der stets angesäuerte Harn bis zur Syrupsconsistenz eingeengt und mit Essigäther im Extractionsapparat von Schwarz extrahirt.

Die Ansäuerung des Kothes und Harnes (Auffangen des Harnes in einem Gefäss mit einigen Tropfen verdünnter Säure) erweist sich als nothwendig, um eine Umwandlung etwa vorhandenen Tannigens oder Tannins thunlichst zu vermeiden.

Zur Extraction des Kothes wurde nicht, wie Lewin angiebt, Essigäther benutzt, sondern nach Moerner's Vorgang Alkohol, weil in Controlversuchen die zu Koth zugesetzte Gerbsäure durch Extraction mit Essigäther weder bei saurer, noch bei alkalischer Reaction zu erhalten war, in sauren Alkohol aber vollständig überging.

Sollte der Harn oder Koth auf die Gegenwart von Tannigen

1) Citirt nach „Reagentien“ von Jean und Mercier, deutsch von Duden 1897. Nach der Sisley'schen Methode sollen 40 g Zinkoxyd in 70 ccm Wasser und 65 ccm Eisessig heiss gelöst und nach dem Erkalten auf 500 ccm 22 Proc. Ammoniaks aufgefüllt und filtrirt werden (Carpeni-Sisley'sches Reagens).

geprüft werden, so war nach der Extraction der Rückstand der verdampften Extractionsflüssigkeit in Ammoniumcarbonat und nicht in Natriumcarbonat zu lösen, um einer Verseifung des Tannigens in Gallussäure vorzubeugen. Bei den Versuchen mit Gerbsäureeingabe konnte dieser Rückstand einfach in Wasser gelöst werden, da Gerbsäure wie Gallussäure darin löslich sind.

Von der Brauchbarkeit oben beschriebener Methoden überzeugten wir uns durch Versuche, aus denen hervorging, dass aus 200 ccm Menschenharn und 300 ccm Kaninchenharn, denen 0,01 g Tannin zugesetzt war, deutliche Mengen Gerbsäure wieder zu erhalten waren. Ebenso hatten Versuche ergeben, dass mittelst dieser Methode alle drei dem Harn oder Kothe zugesetzten Substanzen auch einzeln wieder aufzufinden waren.

Die Dauer der Extraction, welche nöthig ist, gerbsäure- oder gallussäurehaltigen Koth mit saurem Alkohol zu erschöpfen, konnte durch fractionirte Bestimmungen auf 5 Stunden festgesetzt werden, wie aus folgendem Versuche hervorgeht:

Normale angesäuerte Katzenfäces wurden mit 0,01 g Gerbsäure vermischt und mit Alkohol im Soxhlet extrahirt.

Menge der untersuchten Fäces	Menge der zugesetzten Substanz	Extractionsdauer	Resultat Reaction im Extract
45 g	0,01 g	$2^1/_2$ Stunden.	Positive Eisenchlorid- und Jodreaction.
Dieselben Fäces.		Weiter 1 Stunde, im Ganzen $3^1/_2$ Stunden.	Negative Eisenchlorid-, positive Jodreaction.
Dieselben Fäces.		Weiter 1 Stunde, im Ganzen $4^1/_2$ Stunden.	Schwache Jodreaction.

Die Methode zur Untersuchung des Kothes blieb ohne Ausnahme dieselbe. Zur Verarbeitung des Harnes wurden aber auch die anderen in den citirten Arbeiten angegebenen Methoden benutzt, worüber bei jedem Versuche in einer besonderen Kolonne berichtet werden soll; so wurde in dem einen Theil der Versuche der Harn in concentrirter Kochsalzlösung aufgefangen, mit gepulvertem Natriumchlorid nach der Loewe'schen Methode[1]) ausgesalzen und 24 Stunden decantirt. Die Gegenwart von Gerbsäure konnte vermuthet werden, wenn sich auf dem Salz eine braune Schicht ablagerte. Nach dem Abfiltriren wurde das Filter nebst Inhalt mit Essigäther extrahirt, der Rückstand

1) Zeitschrift f. analyt. Chemie. Bd. XI (1872).

der eingedunsteten Extractionsflüssigkeit in Wasser gelöst und auf Gerbsäure und Gallussäure geprüft (Lewin und Stockman). Bei anderen Versuchen wurde der Harn nach Moerner mit neutralem Bleiacetat ausgefällt und der Bleiniederschag nach der Zerlegung mit Schwefelwasserstoff auf genannte Körper untersucht. In wieder anderen Fällen wurde der Harn mit Zinkoxyd zur Trockne eingedampft, etwa entstandenes gerbsaures oder gallussaures Zink in essigsaurer Lösung zunächst mit Alkohol gewaschen und durch Einleiten von Schwefelwasserstoff bis zur Sättigung der Lösung zerlegt. Nach dem Filtriren enthielt das Filtrat die gesuchten Körper in Lösung. Durch Controlversuche wurde erwiesen, dass durch diese Methode Gallussäure und Gerbsäure quantitativ aus dem Harn zu gewinnen ist.

Farben- und Fällungsreactionen.

Die Methoden zur Erkennung der drei genannten Körper wurden folgendermaassen ausgeführt:

Harn und Koth wurden meist schon direct auf die Anwesenheit dieser Substanzen geprüft, indem Koththeilchen oder ein Tropfen des Harnes auf einem Thonteller oder auf Fliesspapier mit Eisenchloridlösung versetzt wurden, wobei man darauf achtete, ob sich das Kothpartikelchen schwarz färbte, und der Harntropfen einen dunklen schwarzblauen Ring beim Eintrocknen hinterliess. Noch deutlicher gestaltet sich diese Reaction, wenn man zu einem auf Fliesspapier eingetrockneten Tropfen der Eisenchloridlösung vom Rand her den zu untersuchenden Harn zufliessen lässt.

Für einen positiven Ausfall der Eisenchloridreaction ist nur eine dunkelblaue bis schwarze Färbung zu verwerthen, da normale Thierfäces mit diesem Reagens sich hell- bis dunkelbraun färben können.

Die V. Griessmayer'sche (l. c.) Jodreaction gelingt, wenn man einen Tropfen fraglicher Lösung mit 1 ccm einer circa 1/100 Normal-Jodlösung versetzt und mit einigen Tropfen einer sehr verdünnten Lösung von Ammoniak überschichtet. Sehr oft ergiebt schon der Zusatz von Jodlösung Rothfärbung; immer aber bewirkt das Ammoniak prachtvollen carmoisinrothen Ton. Die Empfindlichkeit beider Reactionen wurde auf circa 1 : 40 000 der Eisenchloridreaction und auf circa 1 : 150 000 der Jodreaction in wässriger Gerbsäurelösung gefunden. Setzte ich zu 50 ccm Katzenharn 0,01 g Gallussäure, so fiel in folgenden Verdünnungen die Eisenchlorid- und Jodreaction noch positiv aus:

50 ccm angewandt	Verdünnung der angewandten Menge	Eisenchloridreaction	Jodreaction
50 ccm Katzenharn mit 0,01 g Gallussäure versetzt	auf 100	positiv	positiv
	„ 150	schwach	„
	„ 200	negativ	„
	„ 250	—	„
	„ 300	negativ	schwach

Die Eisenchloridreaction erwies sich also im Harn bis zu 0,007 Proc., die Jodreaction im Harn bis zu 0,003 Proc. als brauchbar.

Mit dem Car'peni'schen Reagens färbt sich eine gallussäurehaltige Flüssigkeit nach unseren Versuchen gelb bis gelbroth. Pyrogallussäure nimmt nach Zusatz desselben nach kurzer Zeit, besonders beim Schütteln, eine tiefblauviolette Farbe an, die nach und nach in Braunroth übergeht. Dieser Farbenumschlag tritt sofort ein, wenn man Carpeni'sches Reagens im Ueberschusse zusetzt. Rufigallussäure, die sich aus der Lösung von Gallussäure in concentrirter Schwefelsäure durch Verdünnen mit Wasser abscheidet, giebt in wässriger Suspension mit dem erwähnten Reagens eine burgunderrothe Färbung.

Gerbsäure und Tannigen werden in der Kälte von dem Carpeni'schen Reagens flockig ausgefällt.

Die Fällung der Gerbsäure und des Tannigen mit Eiweiss oder Leimlösung ist stets bei schwachsaurer Reaction und mit Vermeidung eines Ueberschusses des Fällungsmittels anzustellen, da diese Niederschläge sich in Alkalien, Säuren und in überschüssiger Leim- oder Eiweisslösung wieder lösen.

Zur Fällung mit Eiereiweisslösung darf nur eine durch Zusatz verdünnter Säuren vollkommen von Globulinen befreite Lösung benutzt werden, weil das Ausfallen der Globuline durch verdünnte Säuren die Anwesenheit von Gerbsäure vortäuschen würde. Empfindlicher als die gewöhnliche Leimsolution erwies sich eine Salmiakleimlösung[1]), die aus 1 Theil Gelatine auf 100 Theile kaltgesättigter Ammoniumchloridlösung bereitet war. Als ganz besonders scharf zeigt sich diese Fällungsreaction, wenn man den flockigen Niederschlag dunkel färbt, was man nach Herrn Prof. Hans Meyer durch Anwendung einer Leimlösung erreichen kann, die mit einigen Tropfen einer Eisenchloridlösung versetzt und filtrirt worden ist. Dies Reagens lässt sich mit gutem Erfolge ebenso zum Nachweise von Gallussäure benutzen.

1) Franz Schulze, Bestimmung der Gerbsäure (Dingler's polyt. Journal S. 182), citirt nach Fresenius, Zeitschr. f. analyt. Chemie. Bd. V.

I. Tanninversuche.

Die Versuchsthiere (Hunde und Katzen; Kaninchen und Meerschweinchen; Tauben) erhielten ein gallussäurefreies Präparat von Tannin. Die Application des Mittels erfolgte per os in Gelatinekapseln, wässriger oder alkalischer Lösung; per rectum, subcutan oder intravenös in Alkalien oder in neutralem Formamid gelöst. Die Entnahme des Harnes und die weitere Application der Gerbsäure erfolgte immer zu derselben Tageszeit. Der Harn der Kaninchen wurde durch Abdrücken erhalten.

Gerbsäureversuche an Fleischfressern.

A. An Katzen.

Versuchstag	Menge und Anwendungsart der einverleibten Gerbsäure	Harnmenge in ccm	Methode der Verarbeitung des Harnes	Befund im Harn	Befund im Koth
I. 16./VII.	0,5 g in wässriger Lösung per os	105	Extraction des sauer eingeengten Harnes mit Essigäther	Leim- und Eisenchloridreaction negativ, Jodreaction positiv.	Keine Gerbsäure, Eisenchlorid- u. Jodreaction zeigen Gallussäure an.
17./VII.	0,5 g	80			
18./VII.	0,5 g	120			
19./VII.	0,5 g	250			
II. 7./VIII.	0,75 g in alkalischer Lösung in zwei Dosen subcutan	90	"	Leimfällung negativ, Eisenchlorid- u. Jodreaction deutlich, also Gallussäure.	Keine Gerbsäure, keine Gallussäure.
8./VIII.	—	70			

B. An Hunden.

Versuchstag	Menge und Anwendungsart der einverleibten Gerbsäure	Harnmenge in ccm	Methode der Verarbeitung des Harnes	Befund im Harn	Befund im Koth
III. 28/VII. Hund $8^1/_2$ kg	1,0 in wässeriger Lösung per os	285	"	Leimfällung negativ, Reactionen für Gallussäure positiv.	Ausfall aller Reactionen negativ.
29./VII.	1,0 g	320			
30./VII.	1,0 g	640			
IV. Hund	analoges Resultat				

Aus diesen Versuchen ergiebt sich, dass weder bei der Katze, noch beim Hunde nach den angegebenen Mengen Gerbsäure unverändert in den Harn übergeht, dass dagegen immer Gallussäure, und zwar im Versuch II—IV, in deutlich nachweisbarer Menge zu finden ist.

Im Koth konnte nur einmal bei interner Anwendung bei der Katze Gallussäure constatirt werden.

Versuche, die an einem Hunde mit Darreichung von Alkalitannat in Dosen von 2 bis 10 g und bei verschiedener Verarbeitung

des Harnes angestellt wurden, bestätigten die Angaben Stockman's nicht, worüber folgende Tabelle Aufschluss giebt:

Alkalitannatversuche am Hunde.

Versuchstag	Menge der als Alkalitannat innerlich gegebenen Gerbsäure.	Harnmenge während der Versuchsdauer in ccm	Methode der Verarbeitung des Harnes	Befund im Harn
V. Hund ca. 8 Kilo schwer 4./XII.	2,5 g Gerbsäure als Alkalitannat per os	Versuchsdauer 24 Stdn.	Aussalzen nach Loewe.	Keine Gerbsäure, Eisenchloridreaction negativ, Jodreaction positiv.
5./XII.	2,0 g dito	Versuchsdauer 24 Stdn. Harn 550 ccm	Extraction des sauer eingeengten Harnes mit Essigäther.	Leimfällung negativ, Eisenchlorid- u. Jodreaction deutlich, also Gallussäure.
6./XII.	2,5 g dito 3,0 g dito 3,0 g dito Sa. 8,5 g dito	24 Stdn. 820 ccm	Extraction des sauer eingeengten Harnes mit Essigäther.	Keine Gerbsäure, Reactionen für Gallussäure positiv.
7./XII. 8./XII.	— —	24 Stdn.	Aussalzen nach Loewe.	Mit Carpeni's Reagens burgunderrothe Färbung, Eisenchlorid- und Jodreaction positiv.
VI. 10./XII.	3,0 g 3,0 g 4,0 g Sa. 10,0 g Gerbsäure per os als Alkalitannat	Harn von 24 Std. 420 ccm	Extraction des sauer eingeengten Harnes mit Essigäther.	Harn direct untersucht: Eisenchlorid- und Jodprobe positiv. Carpeni'sches Regens erzeugt nur burgunderrothe Färbung, keine Fällung, ebensowenig wie Leimlösung.
11./XII. 12./XII.	— —	Die Harnentleerung stockt während 30 St.		Der in Wasser gelöste Extractrückstand ergiebt dieselben Resultate bei der Untersuchung.

In diesen Versuchen konnte also niemals Gerbsäure, sondern nur die Gallussäure aufgefunden werden, obwohl die Stockman'schen Angaben, die Darreichung von 3—9 g Gerbsäure als Alkalitannat und die von ihm gebrauchten Methoden: Aussalzen oder Extraction des eingeengten Harnes befolgt worden waren.

Die Untersuchung des Harnes eines Hundes, dem Gerbsäure mittelst eines langen Einlaufrohres in den Dickdarm injicirt war, führte zu demselben Ergebniss, zu dem Moerner in einem Selbstversuch gelangt war. In den Harn, der mit dem Katheter gewonnen

wurde, war keine Gerbsäure, wohl aber Gallussäure übergegangen. Auch hier erhielten wir durch Carpeni's Reagens keinen gelbrothen Farbenton wie bei Gallussäurelösung, sondern eine kirsch- oder burgunderrothe Farbe, was vielleicht für die Anwesenheit eines weiteren, noch nicht bekannten Umwandlungsproductes der Gerbsäure sprechen könnte.

Auf die ausführliche Beschreibung eines Versuches an einer Taube, die während 3 Tagen je mit 0,25 g Gerbsäure in Gelatinekapseln gefüttert worden war, darf verzichtet werden, weil die Excremente nur Gallussäure enthielten.

Um die Frage zu entscheiden, ob der Uebergang von unveränderter Gerbsäure in den Harn von Kaninchen nach Tanninapplication, wie sie Lewin und Stockman berichten, etwa durch die Natur jenes Thieres als Pflanzenfresser bedingt sei, wurden ausser Kaninchen auch Meerschweinchen in den Kreis der Untersuchung gezogen. Die Versuche an Kaninchen wurden unter Beobachtung aller einzelnen von Lewin angegebenen Versuchsbedingungen wiederholt; d. h. es wurde nach innerlicher, subcutaner und intravenöser Einführung der von Lewin benutzten Menge von Gerbsäure der Harn von Thieren, die gehungert hatten, oder von solchen, deren Harn durch Haferfütterung sauer reagirte, auf Gerbsäure geprüft.

Zwei Meerschweinchen wurde je 0,5 g Gerbsäure in alkal. Lösung injicirt; der Harn von 48 Stunden gemeinsam aufgefangen und untersucht:

Gerbsäureversuche an Meerschweinchen.

Versuchstag	Menge und Anwendungsart der einverleibten Gerbsäure	Methode der Verarbeitung des Harnes	Befund im Harn
VII. A. 9./XII. B. 9./XII.	0,5 g 0,5 g per os; Versuchsdauer 48 Stunden	Aussalzen nach Loewe	Der Harn direct wie nach d. Extraction untersucht giebt die für Gallussäure charakteristischen Farbenreactionen; keine Gerbsäure.
VIII. 12./XII.	0,5 g per os; Versuchsdauer 48 Stdn.	Extraction des sauer eingeengten Harnes mit Essigäther.	Direct und nach der Extraction untersucht ergiebt d. Harn mit dem Carpeni'schen Reagens einen violetten Farbenton u. die für Gallussäure charakteristischen Reactionen; keine Gerbsäure.

Gerbsäureversuche an Kaninchen.
Reaction des Harnes sauer (durch Haferfütterung).

Versuchstag	Menge und Anwendungsart der einverleibten Gerbsäure	Harnmenge in ccm	Methode der Verarbeitung des Harnes	Befund im Harn	Befund im Koth
IX. 11./VIII.	1,2 g in alkalischer Lösung subcutan.	20	Eindampfen des Harnes mit Zinkoxyd; Zerlegen des Niederschlages.	Keine Leimfällung, positive Jod- und Eisenchloridreaction.	Negativer Befund.
X. 12./VIII.	1,2 g in wässriger Lösung per os	—	Aussalzen nach Loewe.	Keine Leimfällung, positive Jod- und Eisenchloridreaction.	Keine Leimfällung, positive Jod- und Eisenchloridreaction.
13./VIII.	1,2 g	—			
14./VIII.	1,2 g	—			
XI. Nach Protokollen d. Herrn Prof. H. Meyer.	1,0 g in 60 ccm Wasser per os.	Harn von 36 Stdn.	Fällung mit Bleizucker, Zerlegen des Niederschlages.	Keine Leimfällung, Eisenchloridreaction positiv.	Koth nicht untersucht.
XII. dito.	2,0 g mit Natriumcarbonat neutralisirt per os.	Harn von 48 Stdn., dickgelatinös.	Schütteln mit Essigäther u. Centrifugiren.	Mit Leimlösung kaum merkliche Trübung, nicht aber mit Morphinsolution. Eisenchloridreaction positiv.	
XIII. 21./VIII. 3 h. 27 m. bis 3 h. 44 m. 22./VIII.	0,06 g mit Borax neutralisirt u. auf 3 ccm Wasser aufgefüllt, intravenös.	—	Extraction des sauer eingeengten Harnes mit Essigäther.	Reactionen für Gallussäure intensiv, für Gerbsäure negativ.	Keine Gerbsäure, wohl aber Gallussäure vorhanden.

Die Ergebnisse dieser Tabelle, die unter sich genau übereinstimmen, widersprechen den Erfahrungen von Lewin und Stockman in jeder Beziehung:

Die Ausscheidung von unveränderter Gerbsäure hat sich hier ebensowenig wie in den folgenden Versuchen an Katzen und Kaninchen (S. 357 Nr. XIV und 358 Nr. XV) jemals constatiren lassen.

Lewin hat ferner die Beobachtung einiger Kliniker über die Herabsetzung der Harnsecretion bei Nephritikern nach Tanninmedication durch das Experiment anscheinend gestützt. Er führt nämlich einen Versuch an, der die Verminderung der Harnmenge eines Kaninchens nach Tanninfütterung erweisen soll, ohne dabei nähere Angaben über Art der Fütterung, Gewinnung des Harnes u. s. w. zu

machen. Wir stellen diesem Versuche das Ergebniss einer Untersuchung von Stockman und die unserigen gegenüber.

Lewin. Kaninchen				Stockman Kaninchen bei beliebiger Rübenfütterung			
	Harnmengen der einzelnen Tage in ccm	Gesammtmenge des Harnes in den einzelnen Perioden	Durchschnittsmenge pro Tag in ccm		Harnmengen der einzelnen Tage in ccm	Gesammtmenge des Harnes in den einzelnen Perioden	Durchschnittsmenge pro Tag in ccm
4 Vorversuchstage:	—	280 ccm	70	6 Vorversuchstage:	198 190 0 270 310 334	1302 ccm	217
2 g Tannin in 20 ccm Aq. 4 Versuchstage:	0 20 86 120	226 ccm	56	2 g Tannin 1 Versuchstag:	300	300 ccm	300
3 Nachversuchstage:	178 140 84	402 ccm	134	2 Nachversuchstage:	306 270	576 ccm	288

Stockman schon konnte auf Grund dieses und eines anderen an einem Hunde bei „fixer Nahrung" angestellten Versuches „keine oder nur eine geringe Verminderung der Harnmenge nach Tannineingabe" constatiren.

Unsere Versuche an Katzen und Kaninchen wurden bei gleicher Nahrung und genau eingehaltener Zeit der Darreichung des Tannins und jedesmaligem Abdrücken der Kaninchen zu derselben Zeit angestellt. In den Nachversuchstagen wurde das Lösungsmittel des Tannins (2 ccm 5proc. Boraxlösung = 0,1 Borax + 2 ccm Wasser oder 5 ccm Wasser) allein in den Magen gegeben, um möglichste Gleichheit in den Versuchsbedingungen herzustellen.

Wir lassen je einen Versuch an einer Katze und einen an einem Kaninchen folgen, einen zweiten Kaninchenversuch, in dem die Harnmenge in der Versuchsperiode ebenfalls nicht abnahm, übergehend.

Versuche zur Feststellung der Beziehungen zwischen Gerbsäureeingabe und Harnsecretion.

A. Katze.

Versuchstag	Menge und Anwendungsart des einverleibten Tannins	Harnmenge in ccm	Spec. Gewicht	Gesammtmenge des Harnes in den einzelnen Perioden.	Durchschnittsmenge pro Tag
XIV. 21./VIII.	—	—	—	4 Vorversuchstage: 320 ccm	80 ccm
22./VIII.	—	105	über 1040		
23./VIII.	—	75	„ 1040		
24./VIII.	—	75	„ 1040		
25./VIII.	0,5 Tannin in 5 ccm 5 proc. Borax	65	—		

Versuchstag	Menge und Anwendungsart des einverleibten Tannins	Harnmenge in ccm	Spec. Gewicht	Gesammtmenge des Harnes in den einzelnen Perioden	Durchschnittsmenge pro Tag
26./VIII.	0,5 in 2 ccm 5 proc. Borax + 2 Aq.	67	1041	4 Versuchstage: 358 ccm	90 ccm
27./VIII.	0,5 in 2 ccm 5 proc. Borax + 2 Aq.	92	über 1040		
28./VIII.	0,5 in 4 ccm 5 proc. Borax + 2 Aq.	101	„ 1040		
29./VIII.	2 ccm 5 proc. Borax + 2 Aq.	98	„ 1040		
30./VIII.	2 ccm 5 proc. Borax + 2 Aq.	101	„ 1040	4 Nachversuchstage: 331 ccm	83 ccm
31./VIII.	ebenso	75	„ 1040		
1./IX.	ebenso	100	„ 1040		
2./IX.	—	57	„ 1040		
	B. Kleines Kaninchen.				
XV. 28./VIII.	—	—	—		
29./VIII.	—	305	1011	3 Vorversuchstage: 670 ccm	223 ccm
30./VIII.	—	190	1010		
31./VIII.	1,0 g Tannin in 5 ccm Aq.	175	1009		
1./IX.	1,0 g Tannin in 5 ccm Aq.	246	1010	3 Versuchstage: 616 ccm	205 ccm
2./IX.	1,0 g Tannin in 5 ccm. Aq.	190	1010		
3./IX.	5 ccm Aq.	180	1009		
4./IX.	5 ccm Aq.	180	1010	3 Nachversuchstage: 527 ccm	176 ccm
5./IX.	5 ccm Aq.	197	1010		
6./IX.	—	150	1011		

Auf Grund dieser Versuche glauben wir, bei Katzen und Kaninchen eine Harnverminderung nach Gerbsäureapplication in Abrede stellen zu müssen. Unsere Tabellen lehren, dass die Harnmenge am ersten Versuchstage niemals abnahm, ebensowenig wie sie in der gesammten Versuchsperiode sank. Die geringe Herabsetzung des Harnquantums von 670 ccm auf 616 ccm in der dreitägigen Versuchszeit des Protokolles Nr. XV ist ohne Bedeutung, da der Wassergehalt des Futters (Möhren) sehr wechselt, und in den 3 Nachversuchstagen keine Steigerung der Harnsecretion wieder eingetreten ist. Lewin's Bemerkung, es könne durch Tannineingabe bei Kaninchen Stocken der Harnsecretion selbst auf die Dauer eines Tages bewirkt werden, dürfte wohl durch die von anderen (Mitscherlich, Stockman, Hans Meyer) und auch von uns an Kaninchen und Hunden sicher gestellte Beobachtung, dass nach Tannindarreichung die Harnentleerung, d. h. die Entleerung aus der Blase, aussetzen kann, ihre Erklärung finden. Sahen wir doch niemals beim Abdrücken oder Katheterisiren ein Ausbleiben der Harnsecretion auf einen Tag.

Aus dem Ueberblick über die mitgetheilten Versuche ergiebt sich, dass Gerbsäure bei keiner der von uns angewandten Thierarten, gleichgiltig auf welchem Wege sie dem Organismus zugeführt wurde, unverändert im Harn erscheint. Wir müssen vielmehr annehmen, dass die in den Magen eingeführte Gerbsäure, sei es schon im Darm, sei es erst im Blut, in Gallussäure umgewandelt und als solche im Harn ausgeschieden werde. Ein anderer, sehr kleiner Theil der Gerbsäure findet sich in den Faeces der Versuchsthiere als Gallussäure wieder. Ebenso kann die subcutan oder intravenös beigebrachte Gerbsäure den chemischen Angriffen im Körper nicht widerstehen und wird durch den Harn theilweise als Gallussäure entfernt; eine Ausscheidung von Gallussäure in den Darm besteht bei letztgenannten Applicationsweisen nach unseren Versuchen nicht.

Es werden somit die Beobachtungen von Baumann, Moerner und V. Bauer bestätigt, Lewin's und Stockman's Angaben dagegen als nicht zutreffend erwiesen. Worauf die Verschiedenheit der Resultate beider Forscher von den unserigen zurückzuführen ist, vermögen wir nicht zu entscheiden; nur sei erwähnt, dass bei nicht strenger Ueberwachung der Thiere der Harn sich leicht mit dem Koth oder dem Erbrochenen vermischen kann, wodurch Fehlerquellen entstehen; ebenso würde man getäuscht werden, wenn man eine Eiereiweisslösung zum Ausfällen des Tannins benutzte, die nicht globulinfrei ist, alles Punkte, über die uns die Versuchsaufzeichnungen Lewin's und Stockman's keinen Aufschluss geben.

Die Lehre von der Fernwirkung der Gerbsäure, die schon von klinischer Seite geleugnet worden ist, wird durch die Ergebnisse unserer Versuche noch mehr erschüttert. Ob freilich unter den Umwandlungsproducten der Gerbsäure sich Körper befinden, die eine adstringirende Wirkung entfalten können, lässt sich nicht entscheiden, da zur Zeit genaue Beobachtungen über diese Producte noch fehlen. Dass aber die Gerbsäure aus dem Organismus nicht quantitativ als Gallussäure eliminirt wird, geht aus den ausgezeichneten Untersuchungen Moerner's hervor, der nach Eingabe von 1—10 g Gerbsäure bei sich und bei Hunden im Harn nur 1 Proc. der angewandten Substanz als Gallussäure wiederfinden konnte. Die früher herrschende Annahme, dass Pyrogallussäure im Harn nach Tanningenuss auftrete, ist durch die Arbeiten von Stockman, Moerner und Bauer als widerlegt zu betrachten. Auch wir haben uns davon überzeugt, dass Pyrogallussäure sich nicht unter den Endproducten bei der Ausscheidung aus dem thierischen Organismus findet. Einen Hinweis auf ein noch unbekanntes Umwand-

lungsproduct des Tannins glauben wir in der kirsch- bis burgunderrothen Farbe sehen zu dürfen, die das Carpeni'sche Reagens im Harn unserer mit Tannin gefütterten Thiere hervorbrachte. Dass die auf Zusatz dieser Lösung entstehende ganz ähnliche Rothfärbung einer Rufigallussäurelösung durch Säure verschwindet, um bei weiterem Zusatz von Ammoniak wieder zu erscheinen, sei noch erwähnt, da der mit Carpeni's Reagens versetzte kirschrothe Harn- oder Kothextract ganz dasselbe Verhalten bei saurer und alkalischer Reaction zeigt.

II. Tannigenversuche.

Die Ausscheidung des Tannigens ist experimentell von H. Meyer[1]), Fr. Müller[2]) und Bauer untersucht worden.

Meyer konnte im Harn von Katzen und Kaninchen niemals Tannigen oder Tannin sondern nur Gallussäure nachweisen, dagegen fand er im Kothe von Katzen, selbst nach relativ kleinen Dosen Tannigen, einen Theil desselben unverändert ausgeschieden. Auf Grund seiner Thierversuche konnte Meyer das Tannigen als Adstringens für den Darm empfehlen, zumal da die Wirkung erst im alkalisch reagirenden Darm und nicht schon im Magen sich geltend macht.

Fr. Müller fand bei vorläufigen Versuchen in den Feaces eines Patienten mit recidivirender Dysenterie, der Tannigen erhalten hatte, weder dieses noch einen seiner Abkömmlinge.

V. Bauer bestätigte die Angabe Meyer's, dass Katzen im Koth einen Theil des innerlich verabreichten Tannigens ausscheiden, kam aber im Uebrigen zu dem überraschenden Resultat, dass Tannigen bei Katzen und Hunden nach intravenöser und innerlicher Application unverändert in den Harn übergehe. Bei einem Selbstversuch aber fand er Faeces und Harn frei von Tannigen und Gallussäure. Die von ihm benutzte Methode bestand im Ausschütteln des alkalischen Harnes mit neutralem Essigäther zur Gewinnung des Tannigens und in der daraufolgenden Ausschüttelung des jetzt angesäuerten Harnes mit Aether zur Aufnahme der Gallussäure.

In unseren nun zu schildernden Versuchen erhielten Katzen und Hunde, Tauben, Kaninchen, Menschen das Tannigen[4]) als Pulver entweder in Kapseln oder in wässeriger Aufschwemmung oder in alkalischer Lösung (5 proc. Boraxlösung). Der Harn wurde,

1) Deutsche med. Wochenschr, 1894. Nr. 31.

2) Klinische Bemerkungen zu vorstehendem Aufsatz. Ebenda.

3) Präparat der Farbenwerke vorm. Bayer & Co., Elberfeld.

wofern nichts Gegentheiliges angegeben ist, nach der Eingangs beschriebenen Methode verarbeitet. Im Versuch Nr. XVI. wurde das Filter mit dem Tannigenniederschlage bei 108° C. bis zur Gewichtsconstanz getrocknet, darauf nach Aufnahme des Tannigens in Ammoniak leer zurückgewogen. Die Bestimmung aus der Differenz der Wägungen ergab 0,1 g Tannigen, also 6,6 Proc. der per os verabreichten Menge.

Tannigenversuche am Fleischfresser.

A. An Katzen.

Versuchstag	Menge und Anwendungsart des einverleibten Tannigen	Harnmenge in ccm	Spec. Gewicht	Reaction	Befund im Harn	Befund im Koth
XVI. 22./VII.	0,5 g in Gelatinekapseln	200	1018	alkal.	Leimfällung sowie Jod- und Eisenchloridreaction negativ.	Tannigen (0,1 g); Jod- u. Eisenchloridreaction positiv, also Gallussäure.
23./VII.	0,5 g	75	über 1040	„		
24./VII.	0,5 g	180	1019	„		
25./VII.	—	210	1015	„		
XVII. 16./VII.	1,0 g in Gelatinekapseln	95	über 1040	„	Leimfällung sowie Jod- und Eisenchloridreaction negativ.	Tannigen; Jod- u. Eisenchloridreaction positiv (Gallussäure).
17./VII.	1,0 g	70	über 1040	„		
18./VII.	1,0 g	230	1023	„		
	—	240	1017	„		
XVIII. 27./VII.	1,5 g in wässriger Suspension	135	1033	„	Leimfällung negativ, Jod- und Eisenchloridreaction negativ.	Tannigen; Leimfällung sowie Jod- u. Eisenchloridreaction negativ (keine Gallussäure).
28./VII.	1,5 g	235	1013	„		
29./VII.	1,5 g	100	1030	„		
XIX. 10./VIII.	0,75 g mit Borax neutralisirt subcutan	75	1040	„	Leimfällung negativ, Jod- und Eisenchloridreaction positiv.	Leimfällung sowie Jod- u. Eisenchloridreaction negativ.
B. An Hunden.						
XX. 7./VIII.	1,0 g in wässriger Suspension	255	1040	„	Leimfällung negativ, Jod- u. Eisenchloridreaction positiv.	Leimfällung negativ, Jod- und Eisenchloridreaction positiv.
8./VIII.	1,0 g	510	1021	„		
9./VIII.	1,0 g	235	1036	„		
XXI. 12./VIII.	3,0 g in wässriger Suspension	165	1025	„	Leimfällung negativ, Jod- u. Eisenchloridreaction positiv.	Tannigen; Jod- und Eisenchloridreaction positiv (also Gallussäure).
13./VIII.	3,0 g	300	1023	„		
14./VIII.	3,0 g	105	1031	„		

Die Resultate an Katzen bestätigen die Befunde von H. Meyer und V. Bauer, die nach innerlicher Anwendung des Tannigens ebenfalls dieses theilweise unverändert den Darmkanal passiren sahen, im Harn aber nur das Umwandlungsproduct, Gallussäure, nachweisen konnten. Harn und Koth der Versuchshunde enthielten stets Gallussäure; bei Anwendung grösserer Mengen von Tannigen (3 g pro die während 3 Tagen) verliess ein Theil desselben unzersetzt den Körper mit den Faeces.

In zwei hier nicht angeführten Versuchen an Tauben waren die Excremente wiederum nur gallussäurehaltig.

Die aus einer grösseren Anzahl von Versuchen an Kaninchen mit gleichem Resultate ausgewählten Protokolle über die Ausscheidung des Tannigens betreffen Thiere mit theils saurem, theils alkalischem Harn. Die Einführung des Tannigens erfolgte per os oder subcutan.

Tannigenversuche an Kaninchen.

Versuchstag	Menge und Anwendungsart des einverleibten Tannigens	Harnmenge in ccm.	Methode der Verarbeitung des Harnes	Befund im Harn	Befund im Koth
		Harn alkal.			
XXII. 5./VIII.	1,0 g in wässriger Suspension	320	Extraction des sauer eingeengten Harnes mit Essigäther.	Leimfällung negativ, Jodreaction positiv, Eisenchloridreaction schwach.	Leimfällung negativ, Jod- und Eisenchloridreaction positiv.
6./VIII.	1,0 g	270			
7./VIII.	1,0 g	235			
8./VIII.	1,0 g	300			
9./VIII.	1,0 g	345			
XXIII. 13./VIII.	1,75 g in wässriger Suspension	Harn sauer	Aussalzen nach Loewe.	Leimfällung negativ, Jodreaction positiv, Eisenchloridreaction positiv.	Leimfällung negativ, Jod- und Eisenchloridreaction positiv.
14./VIII.	1,75 g				
15./VIII.	1.75 g				
		Harn sauer			
XXIV. 8./VIII.	0,75 g subcutan.	95	Eindampfen des Harnes mit Zinkoxyd; Zerlegen des Niederschlages.	Leimfällung negativ, Jod- und Eisenchloridreaction positiv.	Leimfällung ebenso Jod- u. Eisenchloridreaction negativ.
	—	40			
	—	35			

Ferner haben die von Herrn Prof. Hans Meyer zur Verfügung gestellten Versuchsaufzeichnungen ergeben, dass drei Kaninchen, deren Harn sauer oder alkalisch war, nach 1—2 g in den Magen injicirten

Tannigens im Harn nur Gallussäure ausschieden. Es stehen also diese Versuchsergebnisse mit den unserigen im Einklange. Bei interner Anwendung der angegebenen Mengen wird das Tannigen im Darmkanal der Kaninchen vollständig zu Gallussäure verseift und findet sich als solche im Koth und im Harn wieder. Bei subcutaner Anwendung dieses Körpers enthielt nur der Harn nicht aber der Koth Gallussäure.

Die endlich an Menschen (gesunder Arbeiter, Verfasser, Diener K. und eine Patientin) ausgeführten Versuche brachten folgende ganz unerwarteten Aufschlüsse.

Tannigenversuche an Menschen.

Versuchstag	Menge des innerlich genommenen Tannigens	Befund im Harn	Befund in der Faeces	Farbe der Faeces
XXV. 18./VIII. Arbeiter	6 g in Aqua, auf einmal.	Harn von 36 St. enthält weder Tannigen, noch Tannin oder Gallussäure.	Koth nach 18 Stunden enthält beträchtliche Mengen Gerbsäure u. Spuren von Gallussäure.	Chocoladebraun.[1]).
XXVI. 19./VIII. Selbstversuch	3,5 g in Aqua, in 3 Dosen.	Harn von 3, 5 u. 9 Stunden giebt keine positive Farbenreaction.	Die Faeces nach 10 St. zeigen direct geprüft Jodreaction. — Der Stuhl nach 24 St. enthält beträchtl. Mengen Gerbsäure und Spuren von Gallussäure.	dito.
XXVII. 24./VIII. Patientin	6 g in Aqua täglich.	Ausfall aller Reactionen negativ.	Gerbsäure, noch deutlich nachweisbar. Spuren von Gallussäure.	dito.
XXVIII. 25./VIII. Diener K.	5 g in Aqua in 2 Gaben.	Harn zeigt keine charakteristischen Farbenreactionen.	Stuhl nach 20 Stunden: Extract tannigenfrei. Flockiger Niederschlag bei Zusatz von Salmiakleimlösung. Durch neutrale oder schwachsaure Chininlösung Niederschlag, der sich in Essigsäure löst; Gegenwart von Gerbsäure bewiesen, Spuren von Gallussäure vorhanden.	dito.

Nach Eingabe von kleinen bis mittelgrossen Dosen Tannigen (3,5—6,0 g) war also im Harn nicht einmal eine nachweisbare Spur von Gallussäure zu constatiren. Der Uebergang unveränderten Tanni-

1) Biedert fand „ein gewisses Rothbraunwerden des Stuhles.“ Therapeutische Wochenschr. 1896. Nr. 12. Wien. Zur Anwendung des Tannigens.

gens in den Harn war schon von vornherein nach dem labilen chemischen Charakter der esterartigen Verbindung, die das Tannigen darstellt, ganz unwahrscheinlich.

Dagegen fand sich ein nicht unbeträchtlicher Theil des eingenommenen Mittels als **Gerbsäure** im Stuhl wieder. Dieses Ergebniss war weder nach der leichten Verseifbarkeit des Tannigens zu Gallussäure, noch nach den Versuchen an Katzen, die unverändertes Tannigen bei Injection in den Magen mit dem Koth entleert hatten, zu erwarten. Neben der Gerbsäure enthielten die Faeces mehr oder weniger deutliche Mengen von Gallussäure.

Diese Resultate haben nicht nur theoretischen, sondern auch praktischen Werth: während der Wanderung des Tannigens durch den Darmkanal wird es also zum grossen Theil in Gerbsäure verseift, die nun ihrerseits ihre austrocknende und adstringirende Wirkung bis in die untersten Darmabschnitte entfalten kann. Ein gleicher Erfolg ist vordem durch Tanninmedication (Pulver, Lösungen, Abkochungen gerbsäurehaltiger Drogen) wohl nie erreicht worden.

Zwei andere Gesichtspunkte sind es aber, die hier besonders interessiren. Einmal die Ueberführung des Tannigens in Gerbsäure in den Faeces. In Reagensglasversuchen hat sich gezeigt, dass die Verdauungsfermente anscheinend nicht die Ursache für die Abspaltung der Gerbsäure im Darmkanale sind; wenigstens traten erst nach 24 stündiger Einwirkung von Pepsin und Pankreatin auf Tannigen kleine Mengen von Gerbsäure und Gallussäure auf. Nehmen wir aber als Ursache der Verseifung des Tannigens in Tannin die Fäulnissvorgänge im Darme an, so müssten diese jedenfalls in anderer Weise verlaufen, als es unsere daraufhin angestellten Versuche mit Tannigen in Gegenwart von faulendem Pankreas ergeben haben. Wurde nämlich Tannigenlösung der Einwirkung von faulendem Pankreas ausgesetzt, so enthielt das Filtrat kein Tannigen und kein Tannin, sondern blos Gallussäure. Dagegen ist die Abspaltung der Gerbsäure begreiflich in Hinsicht auf die Verseifung mit Ammoniak, welches Tannigen glatt in Gerbsäure überführt.

Zum Anderen wird ein neuer Beweis dafür geliefert, dass die Gerbsäure auf ihrem Wege vom Darme bis zu den Nieren nicht als solche bestehen kann. Die in der gesammten Länge des Darmkanales ganz allmählich aus Tannigen abgespaltene Gerbsäure würde sonst unverändert im Harn sich nachweisen lassen müssen.

Die Grösse der Harnausscheidung nach Tannigeneingabe wird nach Versuchen an einer Katze und einem Hunde, die während 15 Tagen unter gleichen Versuchsbedingungen gehalten

wurden, wie dies bei den Gerbsäureversuchen geschildert ward, ebensowenig alterirt wie nach Tanninapplication. Während bei dem Kaninchen die Harnmenge in der Versuchsperiode von 5 Tagen nicht unbeträchtlich gegenüber der gleich langen Versuchszeit zunahm, blieb sie bei der Katze während der ganzen Vorversuchszeit so ziemlich die gleiche.

III. Tannalbinversuche.

Das von R. Gottlieb[1]) dargestellte Tannalbin ist durch circa 5 stündiges trockenes Erhitzen von Tanninalbuminat auf 110—120° gewonnen worden, es stellt ein gelblichbraunes, beinahe geschmackloses Pulver dar und enthält etwa 50 Proc. Gerbsäure. Nach Versuchen desselben Forschers entspricht es allen Anforderungen, die man an ein Darmadstringens stellen kann; vor Allem wird es von Pepsin nach 24 stündiger Einwirkung nur zum kleinsten Theile verdaut. Wegen seiner Schwerlöslichkeit soll die im Darme ganz allmählich frei werdende Gerbsäure bis in die untersten Theile des Darmtractus gelangen und hier wirksam sein können.

Nach unseren Versuchen ist das Tannalbin[2]) nur in kohlensauren und Aetzalkalien, und zwar auch blos theilweise, löslich. Durch Kochen mit Wasser oder Alkohol können beträchtliche Mengen von Gerbsäure abgespalten werden.

Das Hauptaugenmerk bei unseren Versuchen wurde wiederum auf den etwaigen Uebergang von Gerbsäure in den Harn gerichtet; gleichzeitig auch auf die Ausscheidung nach Tannalbineingabe im Koth geachtet.

Die Versuche wurden an Kaninchen, Katzen, einem Hunde und einem gesunden Manne angestellt.

Die Verarbeitung des Harnes und Kothes erfolgte in der üblichen Weise.

Tannalbinversuche an Kaninchen.

Versuchsdauer	Menge des per os einverleibten Tannalbins	Versuchsdauer in Stunden	Farbe des Harns	Befund im Harn	Befund im Koth
XXIX. 9./XII.	2,0 g in Natriumcarbonatlösung	24	hellgelb	Harn direct und nach der Extraction untersucht ergiebt positiven Ausfall der Eisenchlorid- und Jodprobe. Carpeni's Reag. erzeugt eine violettrothe Farbe.	Koth nicht untersucht
		weitere 16	"	Keine Gallussäure mehr.	

1) Ueber ein neues Tanninpräparat zur Adstringirung des Darmes. Deutsche med. Wochenschr. 1896. Nr. 11.

2) Von der Fabrik Knoll & Co., Ludwigshafen, freundlichst zur Verfügung gestellt.

Versuchstag	Menge des per os einverleibten Tannalbins	Versuchsdauer in Stunden	Farbe des Harnes	Befund im Harn	Befund im Koth
XXX. 12./XII.	8,0 g in Natriumcarbonatlösung	32	dunkelbraun	Reaction für Gallussäure positiv. Carpeni's Reag.: Kirschrothe Farbe.	Gallussäure, kein Tannalbin, keine Gerbsäure.
		weitere 12	gelbbraun	Angeführte Reactionen negativ.	

Tannalbinversuche an Fleischfressern.

A. Am Hunde.

XXXI. 12./XII.	5,0 g in Wasser suspendirt	40	dunkelbraun	Keine Gerbsäure; Reactionen für Gallussäure positiv. Carpeni's Reagens: burgunderrothe Farbe.	Kein Tannalbin, keine Gerbsäure, wohl aber Gallussäure. Carpeni's Reag.: röthliche Farbe.
		weitere 12	braun	Reactionen für Gallussäure unsicher.	

B. An Katzen.

XXXII. 8./XII.	3,0 g in Wasser suspendirt	40	gelblich	Keine Gerbsäure. Reactionen für Gallussäure positiv. Carpeni's Reagens: burgunderrothe Farbe.	Koth nicht untersucht.
XXXIII. 12./XII.	4,0 g dito	40	braunschwarz	Derselbe Befund.	Flockiger Niederschlag bei Zusatz von Leim- oder Carpeni'scher Lösung: Gerbsäure (oder Tannalbin). Ausserdem Gallussäure.
		10	braun	Negativer Befund.	

Tannalbinversuch am Menschen.

XXXIV. Diener K. 14./XII.	7,0 g auf einmal, in Wasser suspendirt	3	normal	Keine Gerbsäure. Eisenchloridreaction sehr stark. Burgunderrothe Farbe nach Carpeni.	Koth nach 20 St. vom Versuchsbeginn an enthält keine Gerbsäure, wohl aber Gallussäure. Kirschrothe Farbe nach Carpeni.
		weitere 3	"	Derselbe Befund. Eisenchloridreaction schwach.	
		weitere 3	"	Derselbe Befund.	
		weitere 12	"	Negatives Resultat.	

Die Zusammenstellung der beschriebenen Versuche ergiebt, dass nach Tannalbineinführung im Harn der von uns benutzten Versuchsthiere und des Menschen nur Gallussäure ausgeschieden wird. Auch hier entsteht auf Zusatz des Carpeni'schen Reagens eine schön burgunderrothe Farbe, die auf noch unbekannte Umwandlungsproducte

der Gerbsäure hindeuten könnte. Vielleicht ist die auffällig dunkle, braune Farbe des frischgelassenen Harnes bei Hunden, Katzen und Kaninchen durch jene Körper bedingt. In den Faeces liess sich bei Menschen, Hunden und Kaninchen ebenfalls nur Gallussäure nachweisen; in dem Versuche an der Katze dagegen enthielt der Extractrückstand des Kothes auch Gerbsäure in reichlicher Menge. Ob diese als freie oder erst durch die Extraction mit Alkohol aus Tannalbin abgespaltene Gerbsäure aufzufassen ist, steht dahin.

Zum Schlusse seien die Gesammtergebnisse der vorliegenden Untersuchungen zusammengefasst:

1. Die Gerbsäure, per os, per rectum, intravenös oder subcutan, frei oder als Alkalitannat, dem thierischen Organismus einverleibt, geht bei keinem der angewandten Versuchsthiere unverändert in den Harn über, sondern erscheint als Gallussäure und wahrscheinlich in Form anderer, noch unbekannter Umwandlungsproducte der Gerbsäure. Auch die Tanninderivate: Tannigen und Tannalbin, erleiden dieselben Schicksale.

2. Die Gerbsäure tritt, innerlich gegeben, auch in den Faeces nur in ihren Umwandlungsproducten auf. Dagegen wird das Tannigen bei Katzen theilweise unverändert, beim Menschen zum Theil als Gerbsäure in dem Koth ausgeschieden, während das Tannalbin in den Faeces von Katzen als solches oder als Gerbsäure gefunden worden ist.

3. Eine adstringirende Fernwirkung des Tannins und seiner Derivate, ebenso eine Herabsetzung der Harnsecretion nach Tannineingabe, muss in Abrede gestellt werden.

Marburg, im December 1896.

XXIV.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

126. Ueber Diurese.

Erster Theil.

Die Wirkung von Coffeïn und Phloridzin bei arteficieller Nephritis.

Von

Dr. Dionys Hellin und Dr. Karl Spiro,

Assistenten

der chirurgischen Klinik des physiol.-chem. Instituts

der Universität Strassburg.

Die mannigfachen Fortschritte, welche die Physiologie den Methoden und Ergebnissen der Pathologie und Pharmakologie verdankt, lassen es vielleicht gerechtfertigt erscheinen, gerade zur Untersuchung schwierigerer und strittiger Gebiete künstlich pathologische Zustände herzustellen und die Leistungs- und Reactionsfähigkeit derartig afficirter Organe zu studiren. Im Hinblick auf die bekannten beiden Theorien über die Harnabsonderung, die von Ludwig einerseits und die von Bowman und Heidenhain andererseits, haben wir, da der eine von uns in einer demnächst zu veröffentlichenden grösseren Untersuchungsreihe über Coffeïndiurese die überaus grosse Veränderlichkeit derselben festgestellt hat, bei künstlich erzeugten Nephritiden die Wirkungsweise des Coffeïns und des Phloridzins sowohl pharmakologisch (Spiro) als auch anatomisch (Hellin) untersucht in der Hoffnung, so vielleicht einiges über den „specifischen" Wirkungswerth einzelner Theile des Nierengewebes zu erfahren.

Zwar ist eine Reihe von Intoxicationszuständen der Niere, namentlich im Langhans'schen Institut, anatomisch sorgfältig durchforscht worden, doch ist über veränderte Leistungsfähigkeit derartig afficirter Nieren nur wenig bekannt: u. A. hat in einer unter Cohnheim-Weigert's Leitung in Breslau gefertigten Arbeit über die Chromniere Kabierske[1]) die Unfähigkeit derselben, aus Benzoësäure Hippursäure zu bilden, festgestellt.

---

1) Breslau Dissertation 1876.

Wenn wir in den folgenden Abschnitten zur Prüfung der Leistungsfähigkeit vergifteter Nieren die Wirkungsweise des Coffeïns und des Phloridzins herangezogen haben, so geschah dies im Hinblick auf die für die beiden Arzneimittel so bedeutungsvollen Arbeiten von v. Schroeder[1]) und v. Mering[2]) (resp. Zuntz[3])) die für beide Körper statuirt haben, dass sie in specifisch erregender Weise auf die Niere wirken.

Bei der künstlichen Erzeugung pathologischer Veränderungen in den Nieren sind wir aus äusseren Gründen vom **Arsenik** ausgegangen, obgleich über dessen anatomische und functionelle Einwirkung auf das genannte Organ nur vereinzelte Angaben in der Literatur existiren; wohl aber besitzen wir in den Untersuchungen von Böhm[4]) über die vasomotorische Lähmung der Enden des Splanchnicus nach Einführung von Arsenikalien einen Schlüssel für das Verständniss der von uns beobachteten Thatsachen, mit dem auch die anatomischen Befunde in vollkommenster Uebereinstimmung sich befinden.

Das Arsenik wurde als Fowler'sche Lösung, das Coffeïn in 1—2proc. wässriger Lösung, das Phloridzin unter Zusatz geringer Mengen Alkali angewandt. Die Injectionen von Coffeïn und Phloridzin wurden stets langsam in die Vena jugularis gemacht, die Nierengifte stets, wenn nicht anders bemerkt, subcutan beigebracht. Die Thiere waren meist tracheotomirt und durch subcutane Morphium- oder Chloralgaben narkotisirt, der Harn wurde durch modificirte Naunyn-Pfaff'sche[5]) Blasencanülen aufgefangen. Die Nieren wurden sowohl frisch wie in gehärteten Präparaten untersucht, sie waren dem noch lebenden (narkotisirten) Thiere entnommen und sofort in concentrirte Sublimatlösung eingelegt. Als Färbemethoden dienten Hämatoxylin, Hämatoxylineosin und van Giesson'sche Mischung. Jede Niere sowohl die linke wie die rechte wurde in mehrere Stücke zerschnitten und von jedem Stück Serienschnitte angefertigt.

Versuch I. Mittelgrosses Kaninchen, 1400 g. Chloralnarkose.

Zeit	Harnmenge
4 h. 35 m. bis 4 h. 45 m.	0,2
4 h. 45 m. bis 4 h. 55 m.	0,2

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXII u. XXIV.

2) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XVI u. XVIII.

3) Du Bois-Reymond's Archiv. 1895; vgl. auch Minkowski, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXI. S. 85.

4) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. II. S. 89. 1874. Unterberger, Diss. Dorpat 1873. Vgl. auch die Ausführungen Schmiedeberg's über das Arsen als Capillargift in seinem Grundriss. III. Aufl. 1895. S. 316—317.

5) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. III. S. 102. 1875 und ebenda Bd. XXXII. S. 16. 1893.

4 h. 55 m. wird 0,04 Coffeïn injicirt.

4 h. 55 m. bis 5 h. 5 m. 1,6.

5 h. 7 m. werden 0,02 g arsenigsaures Kali injicirt. Die Harnsecretion stockt sofort.

5 h. 13 m. werden wieder 0,04 g Coffeïn verabreicht; eine Diurese kommt nicht mehr zu Stande, die ausgeschiedenen eiweisshaltigen Harnmengen betragen 0,2—0,3 g pro 10 Minuten bis zum (6 h.) Abbruch des Versuches.

Anatomischer Befund: Raum zwischen Kapsel und Glomerulusgefässen klein. Starke Capillarerweiterung. Hauptsächlich sind die geraden Kanälchen afficirt. Abnahme der Färbbarkeit der Kerne bis zum vollständigen Verschwinden derselben und Umwandlung der Zellen zu homogenen Massen, die dann, nekrotisch zerfallen, das Lumen der Kanälchen füllen. Mark fast unverändert.

Versuch II. Grosses, weisses Kaninchen, 2400 g.

Zeit	Harnmenge	
10 h. 10 m. bis 10 h. 20 m.	1,4	
10 h. 20 m. bis 10 h. 30 m.	1,0	
10 h. 30 m. bis 10 h. 40 m.	1,2	
10 h. 40 m. Injection von 0,02 arsenigsaurem Kali.		
10 h. 40 m. bis 10 h. 50 m.	0,2	
10 h. 50 m. bis 11 h. — m.	0,3	Harn bis zum Schluss eiweisshaltig.
11 h. Injection von 0,04 Coffeïn.		
11 h. — m. bis 11 h. 10 m.	1,1	
11 h. 10 m. bis 11 h. 20 m.	0,6	

Auch Phloridzininjection wirkt nicht harntreibend.

Anatomischer Befund: Raum zwischen Kapsel und Glomerulusgefässen ziemlich klein. Starke Erweiterung der Capillaren. Die Kerne der gewundenen Kanälchen haben an Färbbarkeit abgenommen, die Contouren der Zellen sind ganz undeutlich geworden. Dieser Befund setzt sich bis in die Grenzschicht hinein fort. Dagegen sind die Markstrahlen und das Mark beinahe gar nicht verändert; nur in den grossen Sammelröhren findet man körnige und zum Theil auch Epithelcylinder ohne irgend welche Degeneration der Epithelien daselbst.

Versuch III. Kaninchen mittelgross, 1900 g. Morphinnarkose.

Nach Injection 0,5 Phloridzin starke Zuckerausscheidung, die zwischen 1—3 Proc. beträgt; nach Injection von 3 ccm Fowler tritt keine Harnverminderung ein, der Zucker verschwindet nicht daraus, wohl aber tritt vorübergehend eine Steigerung der Zuckermenge bis zu 3,5 bis 3,8 Proc. ein.

Anatomischer Befund: Raum zwischen Kapsel und Gefässen des Glomerulus ziemlich gross. Gewundene und gerade Kanälchen beinahe gleich afficirt. Schwellung der Kerne, theilweiser Schwund derselben. In einigen Kanälchen des Markes geronnene Massen, die aus zerfallenen Epithelien entstanden sind. Papillartheil beinahe gar nicht angegriffen.

Versuch IV. Kaninchen mittelgross, 1800 g.

Zeit	Harnmenge
9 h. 50 m. bis 10 h. — m.	0,4
10 h. — m. bis 10 h. 10 m.	0,3
10 h. 10 m. bis 10 h. 20 m.	0,4
10 h. 20 m. Injection von 2 ccm Fowler	
10 h. 20 m. bis 10 h. 30 m.	0,2
10 h. 30 m. bis 10 h. 40 m.	0,1
10 h. 40 m. bis 10 h. 50 m.	0,2

Nach Injection von 0,5 g Phloridzin tritt sofort Zucker im Harn auf, 0,04 Coffeïn sind aber wirkungslos, veranlassen keine Diurese, sondern nur eine ganz geringfügige, kurzdauernde Steigerung der Harnmenge; die Glykosurie hält in dem vorübergehend bluthaltigen Harne bis zum Abbrechen des Versuches an.

Anatomischer Befund: Capillarerweiterung. Raum zwischen Kapsel und Glomerulusschlingen viel kleiner als normal, hauptsächlich gewundene Kanälchen afficirt, Kerne geschwollen, häufig kernlose Zellen Markstrahlen und Mark beinahe unverändert.

Versuch V. Kräftiges, graues Kaninchen, 2300 g.

Zeit	Harnmenge	
10 h. 51 m. bis 11 h. 1 m.	0,1	
11 h. 1 m. bis 11 h. 11 m.	0,15	
11 h. 11 m. bis 11 h. 21 m.	0,1	
11 h. 23 m. Injection von 2 ccm Fowler		
11 h. 24 m. bis 11 h. 44 m.	0,2	
11 h. 44 m. bis 12 h. — m.	0,1	
12 h. 6 m. Injection von 0,5 Phloridzin		
12 h. — m. bis 12 h. 15 m.	0,1	
12 h. 15 m. bis 12 h. 30 m.	0,05	Giebt deutliche Zuckerreaction.
12 h. 30 m. bis 12 h. 45 m.	0,05	

Anatomischer Befund: Geringe Capillarerweiterung. Raum zwischen Kapsel und Gefässen des Glomerulus viel kleiner als normal, stellenweise auf 0 reducirt. Gerade Kanälchen unverändert, gewundene Kanälchen dicht an der Grenzschicht, zwischen Rinde und Mark häufig mit kernlosen Zellen gefüllt, die sich theilweise zu Schollen umgewandelt haben. Nirgends Cylinder. Papillartheil ganz unverändert.

Versuch VI.

Einem kräftigen grossen Kaninchen von 2500 g werden in Chloralnarkose 0,02 g arsenigsaures Kali injicirt. Wie im vorigen Versuche tritt nach 0,5 g Phloridzin zwar nicht die sonst bei normalen Thieren nach diesem Mittel beobachtete Polyurie, dagegen deutlich Zuckerreaction in dem spärlichen Harne auf.

Anatomischer Befund: Raum zwischen Kapsel und Glomerulusschlingen sehr klein. Glomerulusschlingen strotzend mit Blutkörperchen gefüllt. Mässige Erweiterung der Capillaren. Ganz geringe Veränderungen des Nierenepithels: spärliche Kernlosigkeit und Abnahme der

Kernfärbbarkeit des Epithels der gewundenen Kanälchen. In einem kleinen Theil der Sammelröhren geringe Mengen geronnener Massen.

Aus den vorstehenden Versuchsprotokollen ergiebt sich wohl eindeutig der Schluss, dass grössere Dosen Arsenik einerseits eine bestehende Coffeïndiurese zu unterdrücken im Stande sind, andererseits den Eintritt der Wirkung mehr oder weniger zu hemmen vermögen. Auch die nach Phloridzin sonst beobachtete Harnfluth ist bei arsenikvergifteten Nieren meist auffallend gering. Ganz anders als bezüglich der Diurese verhalten sich aber diese Nieren bezüglich der Glykosurie: dieselbe wird trotz der meist bestehenden heftigen Albuminurie weder durch vorausgehende, noch durch nachfolgende toxische Dosen irgend wie beeinflusst; wenn wir in einem Falle sogar gelegentlich eine Steigerung der ausgeschiedenen Zuckermenge beobachteten, so ist dieser Fall vielleicht in Hinsicht darauf interessant, dass bisweilen auch klinisch nach Arsenik ein sogenannter toxischer Diabetes beobachtet wurde.

Anatomisch liess sich in diesen Versuchen Folgendes nachweisen: der Raum zwischen Bowman'scher Kapsel und den Glomerulusschlingen war durchgehends sehr klein, oft bis auf 0 reducirt. Die Capillaren waren im I., II. und IV. Versuch sehr stark erweitert, im VI. war die Erweiterung etwas geringer, im V. noch geringer. Die Veränderungen des Epithels waren sehr verschieden, sie betrafen hauptsächlich die gewundenen Kanälchen; während sie bei Versuch I sehr stark waren und zur vollständigen Nekrose der Kanälchen geführt hatten, war bei Versuch III, IV, V das Epithel nur sehr wenig afficirt, bei Versuch VI fast als normal zu bezeichnen. In allen diesen Versuchen waren die geraden Kanälchen beinahe unverändert.

Wie wir sehen, war also das Auftreten der Diurese in allen diesen Versuchen verhindert, während gleichzeitig die Erweiterung der Capillaren, resp. der Glomerulusschlingen eine sehr hochgradige war.

Als fernerem Mittel zur Erzeugung pathologischer Veränderungen wandten wir uns dem **Aloïn** zu, über dessen Einwirkung auf die Nieren eine Reihe von Arbeiten, insbesondere die ausführliche und genaue von Murset[1]) vorliegen. Zur Injection benutzten wir eine 5proc. Lösung eines von Merck bezogenen Präparates.

Versuch VII.

Das Kaninchen von 2150 g hatte am Tage vor dem Versuch Vormittags 11 h. 35 m. 4 ccm der Aloinlösung, am Abend 7 h. 20 m. eben-

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XIX. Vgl. auch Hans Meyer, ebenda Bd. XXVIII.

falls 4 ccm, und am nächsten Vormittag um $^1/_2$7 Uhr früh wiederum dieselbe Dosis Aloin erhalten.

Um 10 h. wird das stark eiweisshaltigen Harn liefernde Thier in der üblichen Weise narkotisirt (Chloralhydrat) und operirt. Die ausgeschiedenen Harnmengen sind ausserordentlich klein, 0,05—0,1 ccm pro 10 Minuten. Auf Injection von 0,5 g Phloridzin tritt sofort eine geringe Vermehrung der Harnmenge ein, die deutliche Zuckerreaction giebt. Nach Injection von 0,04 g Coffeïn tritt sofort Vermehrung der Harnmenge auf 0,7, 0,6 dann 0,4 ein. 40 Minuten später Versuch abgebrochen.

Anatomischer Befund: Keine Capillarerweiterung. Der Raum zwischen Kapsel und Glomerulusschlingen ist nicht gross, aber zum grossen Theil erhalten. Die Zerstörung hat in allen Nierentheilen Platz gegriffen, doch in verschiedenem Grade je nach den verschiedenen Nierendistricten. In den gewundenen Kanälchen sind die Epithelzellen geschwollen, hier und da vollständig destruirt. Dagegen sind die geraden Kanälchen, sowohl Markstrahlen wie ihre Fortsetzung in den obersten Grenzschichten vollständig zu structurlosen Massen zerfallen. Auch im Mark sieht man, nur etwas seltener, hyaline Schollen in einzelnen Kanälchen. Papillartheil ist frei.

Versuch VIII.

Das Kaninchen von 2050 g hatte am Tage vor der Operation Abends und am Vormittage des Operationstages je 4 ccm Aloinlösung subcutan injicirt erhalten. Der Harn ist stark eiweisshaltig. Nachmittags 3 h. Operation.

Zeit	Harnmenge	
3 h. 56 m. bis 4 h. 6 m.	0,2	
4 h. 6 m. bis 4 h. 16 m.	0,3	
4 h. 16 m. bis 4 h. 26 m.	0,2	
4 h. 26 m. 0,04 Coffeïn injicirt		
4 h. 27 m. bis 4 h. 37 m.	0,3	
4 h. 37 m. bis 4 h. 47 m.	0,8	
4 h. 47 m. bis 4 h. 57 m.	1,3	
4 h. 57 m. bis 5 h. 3 m.	2,2 (!)	
5 h. 3 m. bis 5 h. 13 m.	1,2	
5 h. 13 m. bis 5 h. 23 m.	1,1	
5 h. 23 m. bis 5 h. 33 m.	1,2	
5 h. 33 m. bis 5 h. 34 m.	1,0	
5 h. 43 m. bis 5 h. 53 m.	1,0	
5 h. 53 m. Injection von 0,3 Phloridzin		
5 h. 53 m. bis 6 h. 3 m.	2,1	Reichlich Zucker enthaltend.
6 h. 3 m. bis 6 h. 13 m.	3,6	
6 h. 13 m. bis 6 h. 23 m.	4,9	

Anatomischer Befund: Keine Capillarerweiterung. Der Raum zwischen Kapseln und Glomerulusschlingen, zwar nicht auffallend gross, aber gut erhalten. Subcapsulärer Raum zum Theil in schollige oder hyaline Massen umgewandelt. Hauptsächlicher Sitz der Degeneration sind die Markstrahlen und die obersten Theile der Grenzschicht (also die geraden Kanälchen). Die gewundenen Kanälchen sind viel weniger afficirt, grösstentheils nur geringe Kerndegeneration in denselben. Auch die

untersten Marktheile sind afficirt, aber nur in sehr geringem Grade; hier und da sieht man in denselben kleine Epithelcylinder.

Versuch IX.

Grosses Kaninchen von 2600 g. Dasselbe hat am 3. Tage vor der Operation 8 ccm und am Tage vorher 2 ccm der 5 proc. Aloinlösung erhalten. Der Harn ist stark eiweisshaltig. Die normale Harnsecretion ist ausserordentlich gering, 1—2 Tropfen erscheinen in 10 Minuten. Nach Injection von 0,06 Coffeïn kommt die Harnabscheidung aber in Zug, so dass in 10 Minuten 0,3—0,5 ccm ausgeschieden werden; wieder ist es auffallend, wie lange die Coffeïnwirkung vorhält. Eine nach Aufhören dieser erfolgende Phloridzineinspritzung ruft auch Glykosurie hervor.

Anatomischer Befund: Keine Capillarerweiterung. Der Raum zwischen Kapsel und Schlingen des Glomerulus ist ziemlich gross, stellenweise auch etwas kleiner. Geringe Schwellung der Kapselkerne. Ueberall nekrotische Schollen und klumpige Cylinder in den Markkanälchen zum Theil mit vollständiger Nekrose der Kanälchen vergesellschaftet.

Versuch X.

Das Thier — grosses Kaninchen von 2200 g — hatte am 12. September, am 13. und am 15. September je 2 ccm 5 proc. Aloinlösung subcutan erhalten und wurde am 19. September operirt. Trotz reichlicher Eiweissausscheidung ist das Thier munter. Chloralnarkose.

Zeit	Harnausscheidung
11 h. 10 m. bis 11 h. 20 m.	0,4
11 h. 20 m. bis 11 h. 30 m.	0,4
11 h. 30 m. bis 11 h. 40 m.	0,4
11 h. 41 m. Injection von 0,05 Coffeïn	
11 h. 42 m. bis 11 h. 50 m.	0,3
11 h. 50 m. bis 12 h. — m.	1,0
12 h. — m. bis 12 h. 10 m.	1,0
12 h. 10 m. bis 12 h. 20 m.	2,2
12 h. 20 m. bis 12 h. 30 m.	2,0
12 h. 30 m. Injection von 0,5 Phloridzin subcutan.	
12 h. 30 m. bis 12 h. 40 m.	4,5
12 h. 40 m. bis 12 h. 50 m.	7,9 (!) stark zuckerhaltig.
12 h. 50 m. bis 1 h. — m.	7,8

Anatomischer Befund: Hauptsächlich Grenzschicht afficirt. — Abnahme der Färbbarkeit der Kerne, hier und da Kernlosigkeit der Epithelien und Umwandlung derselben in Schollenmassen. Raum zwischen Kapsel und Schlingen ziemlich weit.

Diese nach Coffeïn und Phloridzin bei Aloinvergiftung erhobenen Befunde stimmen mit denen, die man bei normalen Thieren nach Einspritzung dieser Körper erhält, so sehr überein, dass vom pharmakologischen Standpunkte aus nur die auffallend lang anhaltende Wirkung des Coffeïns (Lähmung des Rückstromes im Sinne Ludwig's??) hervorgehoben zu werden braucht.

Anatomisch erhoben wir folgenden Befund. In allen Aloinver-

suchen sassen die hauptsächlichsten Veränderungen in den geraden Harnkanälchen, namentlich der Grenzschicht. Der Raum zwischen der Kapsel und den Schlingen der Glomerulus war durchweg frei und ziemlich weit im Gegensatz zu dem bisweilen fast vollständigen Verschwinden des Raumes bei den Arsenikvergiftungen. Die Capillaren waren nicht erweitert.

Es sei daher besonders hervorgehoben, dass trotz starker Destruction der Nierenepithelien nach Aloinvergiftung eine Beeinflussung der Coffeïndiurese und des Phloridzindiabetes nicht beobachtet werden konnte.

Um diesen Befund weiter experimentell zu prüfen, haben wir noch die **Chromsäure** in den Bereich unserer Untersuchungen gezogen, von der zuerst v. Recklinghausen (und Jergens) nachgewiesen haben, dass sie eine parenchymatöse, desquamative Nephritis hervorruft, ein Befund, der von verschiedenen Autoren bestätigt und commentirt[1]) worden ist.

Versuch XI.

Das Kaninchen, 1800 g schwer, hatte am Tage vorher um 4½ h. 0,075 g $K_2Cr_2O_7$ in Wasser gelöst subcutan erhalten. Die Operation findet am nächsten Morgen um ½11 h. statt. Aethernarkose.

Zeit	Harnmenge	
11 h. 7 m. bis 11 h. 17 m.	0,2	Harn eiweisshaltig.
11 h. 17 m. bis 11 h. 27 m.	0,2	
11 h. 27 m. bis 11 h. 30 m.	0,5	Phloridzin intravenös.
11 h. 30 m. bis 11 h. 40 m.	6,2	Viel Zucker!
11 h. 40 m. bis 11 h. 50 m.	5,4	
11 h. 50 m. bis 12 h. — m.	3,6	
12 h. — m. 0,4 Chloralhydrat subcutan		
12 h. — m. bis 12 h. 10 m.	1,2	

12 h. 12 m. 0,05 Coffeïn intravenös. Die Diurese hört sofort auf und kommt in den nächsten 20 Minuten nicht mehr zu Stande. Versuch abgebrochen.

Anatomischer Befund: Raum zwischen Kapsel und Glomerulusschlingen klein. Starke Schwellung der Kerne und theilweise Auflösung derselben. Nur geringe Veränderungen der Nierenstructur. Gerade Kanälchen normal. Labyrinth in schwacher Coagulationsnekrose begriffen.

Versuch XII.

Das Kaninchen, 1900 g schwer, hatte 24 Stunden vor der Operation 0,075 $K_2Cr_2O_7$ subcutan erhalten. Operation in Chloralnarkose.

Zeit	Harnmenge	
4 h. 7 m. bis 4 h. 17 m.	0,6	Harn eiweisshaltig
4 h. 17 m. bis 4 h. 27 m.	0,4	

1) Weigert, Virchow's Archiv. Bd. LXVII. Vgl. auch die Dissertation von Kabierske.

4 h. 27 m. 0,05 Coffeïn intravenös		
4 h. 27 m. bis 4 h. 37 m.	5,1	
4 h. 37 m. bis 4 h. 47 m.	4,3	
4 h. 47 m. bis 4 h. 57 m.	1,7	
4 h. 57 m. bis 5 h. 7 m.	1,6	
5 h. 7 m. bis 5 h. 17 m.	1,1	
5 h. 17 m. bis 5 h. 27 m.	1,1	
5 h. 27 m. 0,5 Phloridzin intravenös		
5 h. 27 m. bis 5 h. 37 m.	3,1	
5 h. 37 m. bis 5 h. 47 m.	4,0	Viel Zucker.
5 h. 47 m. bis 5 h. 57 m.	4,0	

Anatomischer Befund: Raum zwischen Kapsel und Glomerulusschlingen gross. Geringes Eiweissexsudat an der Bowman'schen Kapsel. Hauptsächlich ist die Rinde, deren Epithelien beinahe vollständig nekrotisch geworden sind, afficirt. Keine Capillarerweiterung.

Pharmakologisch haben wir also gefunden, dass Chromsäureintoxication auf den Verlauf der Einwirkung von Coffeïn und Phloridzin nicht in irgend erheblichem Grade einwirkt.

Die anatomischen Veränderungen sassen hauptsächlich in der Rinde, während die Capillaren gar nicht erweitert waren, und auch das Mark sehr wenig afficirt war.

Auch hier beobachten wir also, dass einerseits eine starke Veränderung der Kanälchen-Epithelien nicht einer ebenso starken Beeinflussung der Coffeïndiurese entspricht, andererseits aber die Harnfluth mit der Weite des zwischen Kapsel und Schlingen liegenden Raumes Hand in Hand geht.

Nachdem wir so für diejenigen Gifte, welche hauptsächlich die Epithelien der Kanälchen angreifen, zu übereinstimmenden Resultaten gekommen waren, haben wir zum Abschluss auch jenes Mittel zu unserer Untersuchung verwendet, von dem eine Reihe eingehender Untersuchungen [1]) festgestellt hatten, dass es in überaus heftiger Weise eine Glomerulonephritis erzeuge, wir meinen das **Cantharidin.**

Schon im ersten Versuche sahen wir nach subcutaner Injection eines Centigramm Cantharidin, das in 1 g Essigäther gelöst war, nach Verlauf von 10 Minuten die Secretionsmenge von 0,35 auf 0,1 hinuntergehen und dann bald ganz sistiren. Auf Phloridzineinspritzung erschienen dann wohl zwar wieder einige Tropfen Harn, bald aber trat fast vollständiges Erlöschen ein. Kein Zucker. Auch Chloral und Coffeïn waren wirkungslos.

1) Vgl. u. A. Frl. Schachowa. Bern Diss. 1876. Cornil, Comp. rendus. 1880. Aufrecht, Centralbl. f. die med. Wissensch. 1882. Frl. Eliaschoff, Bern Diss. 1883.

In dem darauf folgenden zweiten Versuche kamen wir zu scheinbar ganz anderen Resultaten. Wir geben das Protokoll derselben:

Versuch XIII. Schwarzes Kaninchen, 1900 g. Aethernarkose.

Zeit	Harnmenge
10 h. 20 m. bis 10 h. 35 m.	3,0
10 h. 35 m. bis 10 h. 45 m.	2,6
10 h. 45 m. bis 10 h. 50 m.	0,9
10 h. 53 m. 0,01 Chantharidin in 1,0 Essigäther subcutan.	
10 h. 53 m. bis 11 h. 3 m.	0,6
11 h. 3 m. bis 11 h. 13 m.	0,6 eiweisshaltig, kein Zucker.
11 h. 13 m. 0,5 Phloridzin intravenös	
11 h. 13 m. bis 11 h. 23 m.	1,5 Zucker.
11 h. 23 m. bis 11 h. 33 m.	1,9 Zucker.
11 h. 33 m, 0,4 Chloral subcutan.	
11 h. 33 m. bis 11 h. 43 m.	1,8
11 h. 46 m. 0,06 Coffeïn intravenös.	
11 h. 43 m. bis 11 h. 53 m.	7,7
11 h. 53 m, bis 12 h. — m.	4,3

Versuch abgebrochen. Nieren auffallend gross und blutreich.

Die sich sofort aufdrängende Vermuthung, dass die Resorption im zweiten Versuch eine verzögerte und jedenfalls die Injection des Phloridzins und Coffeïns eine verfrühte gewesen sei, wurde durch die mikroskopische Untersuchung bestätigt.

Während die histologische Untersuchung über den ersten Versuch ergab:

„Raum zwischen Kapsel und Glomerulusschlingen sehr klein. Hier und da Zerfall der Kapselepithelien. Trübung und Abnahme der Färbbarkeit gewundenen Kanälchen. Die obersten Theile des Markes ebenfalls afficirt. Schwellung der Kerne, zum Theil Zellenzerfall. Epithelien der Sammelröhren geschwollen, getrübt, zum Theil von der Wand losgelöst.“

Lautet der anatomische Befund des zweiten Versuches:

„Raum zwischen Kapsel und Glomerulusschlingen nicht verkleinert. Gewundene Kanälchen leicht betroffen; in dem Mark keine nennenswerthen Störungen. Keine Capillarerweiterung. In dem Papillartheil dem Epithel anliegend schollige Massen. Epithel der Sammelröhren selbst normal.“

Weitere Versuche gaben mit dem ersteren der eben genannten übereinstimmende Resultate. Wir wählen die folgenden Protokolle:

Mittleres schwarzes Kaninchen von 1750 g erhielt am Vormittag um ½12 Uhr 1 g Cantharidin in 1 g Essigäther gelöst. Der Harn, der bis zum Nachmittag gelassen war — um 3 h. 50 m. wurde das Thier operirt —, war eiweisshaltig, der durch die Blasencanüle gewonnene auch blutig. Die Harnmenge, etwa 0,4 in 10 Minuten im Durchschnitt, wurde durch intravenöse Phloridzingaben vermindert (0,3 dann 0,2), kein Zucker.

Unmittelbar nach einer Coffeïninjection stirbt das Thier um 5 h. 10 m. Makroskopisch war starke Nephritis zu erkennen.

Mikroskopischer Befund: Zwischen Kapsel und Glomerulusschlingen Eiweissring: schollige Massen, in denen hier und da rundliche Kerne liegen. Kerne der Kapsel geschwollen. Colossale Erweiterung der Capillaren im Mark, hauptsächlich unterhalb der Grenzschicht. In der Schicht zwischen Glomeruli und Mark im engeren Sinne vollständige Coagulationsnekrose: Loslösung der Zellen von der Wand der Kanälchen und Zerfall derselben in schollige Massen. Ebenso in den gewundenen Kanälchen.

Versuch XIV. Mittelgrosses Kaninchen von 1850 g, erhält 0,02 Cantharidin gelöst wie oben. Die Harnsecretion ist nach wenigen Minuten ausserodentlich gering, und es gelingt weder mit Phloridzin, noch mit Coffeïn Harnvermehrung oder Ausscheidung zuckerhaltigen Harnes zu erzielen.

Mikroskopischer Befund: Der Raum zwischen Kapsel und Schlingen des Glomerulus ist theilweise fast gleich Null, theilweise durch Exsudatmassen angefüllt. Enorme Dilatation der Capillaren. Kapselkerne geschwollen. Mässige Nekrose der gewundenen Kanälchen dicht an der Grenze zwischen Rinde und Mark.

Anatomisch sind also die Läsionen nach Cantharidin so stark wie nach keinem anderen der von uns untersuchten Gifte. Der Raum zwischen Kapsel und Glomerulusschlingen ist mit Eiweissexsudatmassen erfüllt, die Epithelien des Markes und der Rinde sind in vollständiger Coagulationsnekrose begriffen, kurz gesagt kein Nierenelement bleibt unafficirt. Die Capillaren sind enorm erweitert.

Dem entspricht der pharmakologische Befund, dass die typische Wirkung von Coffeïn und Phloridzin bei diesen Nieren ausbleibt.

Ueberblicken wir die im Vorstehenden gewonnenen Resultate, so haben wir zunächst eins negativer Art: Wir sehen bei mancherlei hochgradigen Vergiftungen der Niere, trotzdem die Epithelzellen einmal der gewundenen, ein andermal der geraden Kanälchen in der schwersten Weise afficirt waren, dennoch eine ausgesprochene Wirkung des Coffeïns mit ebenso hochgradiger wie andauernder Diurese eintreten. Aus diesem Befunde können wir zwar den an und für sich naheliegenden Schluss noch keineswegs mit Sicherheit ziehen, dass die genannten Epithelien für das Zustandekommen der Diurese überflüssig wären. Denn wenn wir auch, um uns ein Gesammtbild der Veränderungen zu verschaffen, Serienschnitte aus verschiedenen Theilen gemacht haben, und es sich dabei erwiesen hat, dass alle Bezirke der Niere betroffen waren, so waren doch selbstverständlich immer noch einzelne Epithelien der Harnkanälchen erhalten. Es er-

scheint uns aber doch die Anschauung, die v. Schröder in seiner bekannten Arbeit über das Zustandekommen der Harnfluth äussert, stark erschüttert, und wir glauben, dass die Annahme einer gesteigerten Secretion der Nierenepithelien im Sinne Heidenhain's für den vorliegenden Fall an Wahrscheinlichkeit eingebüsst hat. Dies Resultat ladet zu neuen Erklärungsversuchen der Coffeïnwirkung ein, die an der Hand neuer Experimente im zweiten Theile dieser Untersuchungen erörtert werden sollen.

Vielmehr lassen sich Schlussfolgerungen aus der anderen von uns gefundenen Thatsache ziehen, dass bestehende Coffeïndiurese unterdrückt werden, resp. der Eintritt derselben ganz oder wenigstens dem Grade nach behindert werden kann durch toxische Gaben von Giften, welche, wie unsere Untersuchungen gezeigt haben, wesentlich nur Capillarerweiterung erzeugen. Dieser Befund erinnert lebhaft an die schon längst durch H. Meyer[1]) bekannte Thatsache, dass durch Verengerung der Nierenvene die Menge des ausgeschiedenen Harnes abnimmt, der Harn eiweisshaltig wird; schon Ludwig hat in der ersten Auflage seines Lehrbuches[2]) auf diese Thatsache als von grosser theoretischer Bedeutung hingewiesen, und Heidenhain[3]) hat besonders ihre grosse Wichtigkeit hervorgehoben. In Uebereinstimmung mit dessen Darlegungen möchten wir in der doch nur allmählich möglichen Verengerung der Harnkanälchen durch gesteigerten Druck der Capillaren nicht die Ursache für die oft plötzliche Harnstauung sehen; noch weniger freilich möchten wir eine Aenderung der Epithelialleistung annehmen, zumal bei unseren Arsenikversuchen eine ausgesprochene anatomische Veränderung derselben theilweise gar nicht sichtbar war.

Um so mehr Bedeutung glauben wir dem Raume zwischen Glomerulusgefässen und Kapsel zusprechen zu müssen, denn dieser war in allen jenen Versuchen, in denen die Diurese trotz wohl erhaltener Epithelien ausblieb, infolge der strotzenden Fülle der Glomerulusschlingen zum grossen Theil nicht vorhanden, — wo die Diurese gering war, ausserordentlich klein; und in Uebereinstimmung hiermit blieb die Diurese auch dann aus, wenn der bezeichnete Raum durch Exsudatmassen ausgefüllt war.

Wir glauben daher aus unseren Versuchen schliessen zu können, dass dem genannten Raume eine besondere Bedeutung für die Harnabsonderung zukommt, und dass — ceteris paribus — der Weite dieses

1) Archiv f. Phys. Heilk. Bd. III. S. 116. 1844.
2) Bd. II. S. 275. 1856.
3) Hermann's Handbuch. Bd. V. S. 324. 1883.

Raumes der Grad der Wasserabscheidung entspricht, vielleicht auch durch dieselbe bedingt ist.[1])

Ganz andere Erfahrungen als bezüglich des Coffeïns haben wir mit dem Phloridzin gemacht; nur bei dem Gifte, welches die hochgradigsten Veränderungen in der Niere herbeiführt, dem Nierengifte *κατ᾽ ἐξοχήν*, dem Cantharidin, sehen wir ein Ausbleiben der Glykosurie. Zwischen den verschiedenen Theorien, die bezüglich dieser interessanten Diabetesform bestehen, können unsere Versuche, wie uns scheint, keinen einwandsfreien Entscheid geben. Steht man auf dem Boden derjenigen Theorie, die in der Phloridzin-Glykosurie eine specifische (chemische, resp. spaltende[2])) Leistung der Niere erblickt, so lässt sich, wenn man dies Fortbestehen der Function trotz aller anatomischen Läsionen beobachtet, unschwer eine Analogie mit der Leber erkennen; denn diese, als zwar nicht einziger, aber wichtigster Ort für die Harnstoffbildung, vermag diese Synthese trotz schwerster pathologischer Veränderungen noch mit enorm lädirtem Zellmateriale zu Stande zu bringen.

Strassburg, im October 1896.

---

1) Vgl. hierzu u. A. die Bemerkungen von Klein: „Zwischen der Bowman'schen Kapsel und dem Glomerulus liegt ein Hohlraum, dessen Grösse je nach dem Secretionsstadium verschieden ist. Dies hängt hauptsächlich von der jeweilig vorhandenen Flüssigkeitsmenge ab." Klein-Kollmann, Grundzüge der Histologie. Leipzig 1882. S. 282.

2) Vgl. Minkowski, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXI. S. 152 und Cremer und Ritter, Zeitschr. f. Biologie. Bd. XXIX. S. 271. 1892.

XXV.

Aus dem pharmakolog. Institut der deutschen Universität zu Prag.

44. Ueber das Gift unserer Honigbiene.

Von

Dr. Josef Langer.

(Ausgeführt mit Unterstützung der Gesellschaft zur Förderung deutscher Wissenschaft, Kunst und Literatur in Böhmen.)

Die Giftstoffe niederer Thiere, namentlich der Insecten, haben mit Ausnahme des Cantharidins nur in geringem Maasse eine nähere Beachtung gefunden. Der Hauptgrund hierfür dürfte wohl darin liegen, dass die giftige Substanz sich im Einzelthiere stets in sehr geringer Menge findet, so dass man, um über ihre chemischen und physikalischen Eigenschaften Aufklärung zu erhalten, vor der mühevollen Verarbeitung eines grossen Materiales nicht zurückschrecken darf.

Unter den Hymenopteren verdienen die Aculeaten das besondere Interesse des Arztes, weil sie mit ihrem Stachel (Aculeus) vergiftete Wunden im wahren Sinne des Wortes zu setzen vermögen. Als die vorzüglichsten Repräsentanten dieser Thiergruppe sind die Honigbiene, die Wespe, die Hornisse und die Hummel in mehreren Varietäten zu nennen.

Der Stachelapparat unserer Honigbiene [1]) zerfällt in die Chitintheile mit den daran inserirten Muskeln, und in die Giftdrüse. Die Chitintheile bestehen aus dem Stachel im engeren Sinne, welcher bei der Action unter der Afteröffnung aus dem Hinterleibe hervorgeschnellt wird, und aus den stets im Abdomen verbleibenden, flächenhaft entwickelten Chitinstücken, welche den bewegenden Muskeln als Stütz- und Insertionspunkte dienen.

Der Stachel im engeren Sinne setzt sich aus drei Stücken zusammen, von denen das grösste, die Schienenrinne, eine nach unten offene Halbröhre darstellt, in welcher die beiden Stechborsten gelagert sind. Letztere sind haardünne, hohle Gebilde, welche an ihrem spitzen Ende bis zehn

1) Nach Sollmann, Zeitschrift f. wissenschaftl. Zoologie 1863. S. 528 und Kraepelin, Ebenda. 1873. S. 289.

harpunenartig gestellte Widerhaken tragen. Der Musculatur des Stachels liegt die Bewegung der chitinigen Theile ob.

Mit dem eigentlichen Stachel steht die Giftblase in Verbindung, welche als Reservoir durch einen längeren Gang das Secret der paarigen Drüse, Giftdrüse, sammelt, um es bei gegebener Gelegenheit mittelst Muskelcontraction durch den stechenden Apparat zu entleeren.

Unmittelbar neben der Eintrittsstelle des Giftkanales in die Schienenrinne findet sich noch ein kleineres, drüsiges Organ, dessen Bedeutung strittig ist; v. Siebold bezeichnet es als Glandula sebacea mit der Bestimmung, die Einfettung der chitinigen Stacheltheile zu besorgen.

Abgesehen von Grösse und Form unterscheidet sich der Stachelapparat der anderen Aculeaten von dem der Biene namentlich durch die Beschaffenheit der Stechborsten. Es ist ja allgemein bekannt, dass nach dem Stiche der Biene der Stachel sammt seinen Adnexen, also der beschriebene Giftapparat in toto, am Orte der Verletzung zurückbleibt, wodurch eine tödtliche Verwundung des stechenden Insectes herbeigeführt wird.

Die Annahme, dass die anderen Aculeaten, da sie ihren Stachel beim Stiche nicht verlieren, einen glatten Stachel, d. h. ohne Widerhaken, besitzen, kann man durch die mikroskopische Untersuchung leicht widerlegen; nicht der Mangel der Widerhaken, sondern ihre kürzere und stumpfere Spitze dürften den Hauptgrund des abweichenden Verhaltens bilden, wobei ich ausserdem auf die kräftigere Entwicklung des Muskelapparates, sowie auf den festeren Zusammenhang der Stechorgane mit den in Betracht kommenden Abdominalgebilden hinweisen möchte.

Ueber die chemischen Eigenschaften des Bienengiftes liegen nur spärliche Angaben vor. Die meisten älteren Beobachter schildern es als eine wasserhelle Flüssigkeit von scharfem Geschmack und saurer Reaction. Brandt und Ratzeburg[1]) finden es dem Viperngifte ähnlich. Beim Eintrocknen werde es zäh und gummiartig. Es schmecke bitter, löse sich in Wasser, nicht in Weingeist, welcher gleich dem Oel, Honig, Ammonium, Speichel oder Harn keine Neutralisirung desselben bewirke.

Der Nachweis der Ameisensäure als wirksamen Bestandtheiles des Ameisensecretes veranlasste viele Beobachter, auch im Bienengifte Ameisensäure als Träger der Wirkung anzusprechen. Ein irgend sicherer Nachweis, dass Bienengift Ameisensäure enthält, ist nicht erbracht, vielleicht überhaupt nicht versucht worden.[2])

---

1) Medicinische Zoologie von Brandt und Ratzeburg, 1833. S. 198.

2) Die in den Toxikologien wiederkehrende Angabe, Will hätte die Anwesenheit von Ameisensäure im Bienensecrete „ziemlich sicher" nachgewiesen oder wahrscheinlich gemacht, scheint auf einem Irrthum zu beruhen. Die betreffende Mittheilung Will's (Froriep's Notizen. III. Folge. Bd. VII. S. 145) bezieht sich ausschliesslich auf die Processionsraupe.

Die genauesten einschlägigen Angaben rühren von P. Bert[1]) her. Sie beziehen sich nicht auf die Honigbiene, sondern auf die Holzbiene (Xylocopa violacea). Doch scheint zwischen dem Giftsecret dieser nahe verwandten Thiere eine auffallende Aehnlichkeit zu bestehen. Nach P. Bert stellt dieses Gift eine klare Flüssigkeit dar, welche Lackmus, ähnlich einer schwachen Säure oder gewissen Salzen organischer Basen, röthet. Die saure Beschaffenheit hängt nicht von einer flüchtigen Säure ab. Auf der Zungenspitze erregt das Gift einen eigenthümlichen Geschmack und scharfes Brennen, vergleichbar, doch nicht gleich, der Ameisensäure. Cloëz, der auf Bert's Wunsch eine kleine Menge des Giftes weiter untersuchte, fand, dass es beim Verdunsten undeutliche Krystalle hinterlässt. Ammoniak fällte aus der Lösung des Giftes eine weissliche, in Säure lösliche Substanz. Tannin gab einen Niederschlag. Aus der Lösung des Ammoniakniederschlages in Säure fällte Platinchlorid einen gelblichen Niederschlag. „Alle diese Eigenschaften scheinen auf die Gegenwart einer organischen Base, gebunden an eine unbekannte, nicht flüchtige Säure, hinzuweisen.

Einer Bemerkung von Kraepelin[2]) zufolge bezeichnet Doenhoff das Secret der Aculeaten als eine Lösung von Eiweiss in Ameisensäure. Auf welche thatsächliche Befunde sich diese Angabe stützt, vermag ich bei der Unmöglichkeit, mir die Arbeit Doenhoff's (Bienenzeitung XIV. Nr. 17) zu verschaffen, nicht anzugeben.

Im Hinblick auf die nicht ganz übereinstimmenden Angaben über die Reaction des nativen Bienengiftes sei einer Mittheilung Carlet's[3]) gedacht, wonach der Giftapparat der Hymenopteren immer aus zwei getrennten Drüsensystemen bestehen soll, von denen das eine — die Giftdrüse — ein stark saures, die andere — die Glandula sebacea — ein schwach alkalisches Secret liefere. Jedes dieser Secrete entfalte eine andere Wirkung. Nur das Gemenge beider, das sauer reagire, rufe das typische Bild des Aculeatenstiches hervor.

I.

Wie aus diesem Berichte hervorgeht, liegen systematisch durchgeführte, chemische oder experimentelle Untersuchungen über das Aculeatengift bis heute nicht vor, und ich habe daher, zuerst gelegent-

1) Gazette médicale de Paris. 1865. p. 771.
2) Zeitschr. f. wissenschaftl. Zoologie. 1873. S. 315.
3) Comptes rend. 1884. p. 1550.

lich eines Ferialaufenthaltes auf dem Lande, später im hiesigen pharmakologischen Institute Versuche zur Ausfüllung dieser Lücke angestellt.

Als Material für meine Untersuchungen verwendete ich ausschliesslich unsere Honigbiene, da diese zu jeder Jahreszeit, auch im Winter, erhältlich ist, während von den anderen Aculeaten im Spätherbst das ganze Volk abstirbt und nur die jungen, befruchteten Königinnen unter Moos oder Steinen überwintern. Zu den im Nachstehenden mitgetheilten Versuchen mussten im Ganzen etwa 25 000 Bienen geopfert werden. Für die chemische Untersuchungen des Bienengiftes auf den darin enthaltenen Reizstoff war ein bequemes Verfahren zur Prüfung auf dessen Anwesenheit nöthig und als ein äusserst günstiges Object hierzu erwies sich die Conjunctiva des Kaninchens. Die ersten Versuche wurden wie auch mehrere Controlversuche mit anderen Mitteln in der Weise angestellt, dass ich die wässrige Giftlösung mit einer feinen Pravaz'schen Spritze subconjunctival applicirte. Die nun folgende Reaction bot dasselbe Bild wie ein directer Bienenstich in die Conjunctiva: reichlicher Lidschlag, Lidschluss, Abwischbewegungen mit den vorderen Extremitäten, Thränenfluss, Hyperämie und Chemosis der Conjunctiva. Je nach der Concentration zeigte sich nun früher oder später reichlich eitriger Inhalt im Conjunctivalsacke und croupöser Belag auf der Conjunctiva. Als ich später das Bienengift einfach einträufelte, zeigte sich der gleiche Effect wie nach der subconjunctivalen Application, die ich von da an nicht mehr anwandte.

Die Conjunctiva muss als ein sehr empfindliches Reagens für das Bienengift bezeichnet werden, und sie giebt zugleich einen Maassstab für die starke Activität des Bienengiftes ab, da sich durch Untersuchungen feststellen liess, dass die $^1/_{10}$ proc. wässrige Lösung nativen Giftes in charakteristischer Weise die Conjunctiva irritirt, und bereits ein einziger Tropfen einer derartigen Lösung ($^1/_{25}$ ccm) mit einem Gehalte von 0,000 04 g nativen Giftes vollkommen genügt, um das typische reactive Bild im Kaninchenauge hervorzurufen.

Die wässrigen Giftlösungen wurden zum Theil in der Weise hergestellt, dass ich das dem Bienenstachel entquellende Gifttröpfchen in einzelne Wassertropfen brachte und nach der Anzahl der eingetragenen Gifttropfen mir den approximativen Procentgehalt dieser Lösungen berechnete.

Die Gewinnung des Giftes auf diese Weise ist insofern sehr leicht, als eine jede vorsichtig mit zwei Fingern gefasste und am Abdomen mässig gedrückte Biene sofort den Stachel hervorschnellt, an dessen

Spitze das klare Gifttröpfchen sichtbar wird. Wird durch schnelles Eintauchen des Stachels in Wasser das Gifttröpfchen in Lösung gebracht, so kann die auf diese Weise benutzte Biene weiter leben und noch ein bis zweimal zu demselben Zwecke verwendet werden.

Eine bessere Ausnützung des Materiales bot die Darstellung der wässrigen Giftlösungen in der Art, dass ich die dem Bienenkörper frisch entnommenen, d. h. durch eine Pincette herausgerissenen Stacheln sammt Giftblasen in Wasser verrieb und die so erhaltene, leicht getrübte Flüssigkeit ein oder mehrmals filtrirte.

Zur Erledigung einzelner Details, z. B. zur Bestimmung des specifischen Gewichtes, des Trockenrückstandes, der Einzelgiftmenge, war es durchaus nothwendig, das dem Bienenstachel entquellende Gift, welches ich als nat ives oder genuines Gift bezeichnen möchte, als solches zu untersuchen.

Dies erreichte ich dadurch, dass ich einerseits die einzelnen Gifttröpfchen in feinen Capillarröhrchen sammelte, andererseits die Bienen in gewöhnliches Filterpapier stechen liess.

Die Beobachtung, dass das genuine Gift in Alkohol gerinnt, der wirksame Bestandtheil jedoch bei vollkommener Erhaltung aller charakteristischen Wirkungen in Wasser löslich bleibt, zeigte uns den Weg zur Erlangung des Giftstoffes in grösserer Menge.

Zu diesem Zwecke wurden Stacheln sammt Adnexen in 96 proc. Alkohol gesammelt, nach Abfiltriren des Alkohols bei 40° getrocknet, dann zu einem feinen Pulver verrieben und dieses wiederholt mit Wasser extrahirt. Durch Filtriren dieses wässrigen Extractes erhielt ich eine klare, gelblichbräunliche Flüssigkeit, welche bei ihrer Anwendung je nach der Concentration die typische Reaction hervorrief. Auf die Weiterverarbeitung dieses Extractes komme ich später noch zurück.

II. Eigenschaften des genuinen Bienengiftes.

Die durch den Stachelapparat entleerte giftige Flüssigkeit ist ein specifisches Secret der Giftdrüse, und ich vermochte in keinem anderen Organe des Bienenkörpers eine ähnlich giftig wirkende Substanz nachzuweisen. Die auslaufende (ausschlüpfende) junge Biene enthält bereits ein ganz actives Gift, nur fand ich die Giftblase nicht so prall gefüllt, und es mangelte dem Stechapparate noch jene Festigkeit, wie sie ihm bei dem arbeitenden, älteren Insecte zukommt.

Das frisch entleerte Gifttröpfchen ist wasserklar, reagirt deutlich sauer, schmeckt bitter, riecht fein aromatisch, namentlich beim Verreiben zwischen den Fingerkuppen.

Beim Verdunsten auf dem Objectträger hinterlässt es einen festhaftenden Rückstand, der im Exsiccator oder bei 100° Trockentemperatur rissig wird und an eingetrocknetes Gummi arabicum erinnert.

Mikroskopisch untersucht, zeigt das frische Bienengifttröpfchen, in der Flüssigkeit suspendirt, verschieden grosse, stärker lichtbrechende, an Fett erinnernde Tröpfchen. Lässt man Alkohol vom Rande des Deckgläschens aus zufliessen, so sieht man, dass dieser und das Bienengift sich Anfangs sehr schlecht mischen; es bildet sich eine Emulsion und nach längerer Einwirkung des Alkohols ein körniger Niederschlag.

Das genuine Bienengift ist im Wasser leicht löslich und besitzt, wie sich durch pyknometrische Bestimmung nach der für kleine Blutmengen angegebenen Methode von Schmalz ergab, ein specifisches Gewicht von 1,1313. Bei Zimmertemperatur zur Trockne gebracht, lässt es circa 30 Proc. Rückstand, welcher weder die Giftwirkung, noch die Löslichkeit eingebüsst hat.

Das Gewicht des entleerten Gifttröpfchens schwankt zwischen 0,0002 bis 0,0003 g; es wurde einerseits aus dem Durchschnittsgewichte der in Capillaren gesammelten Gifttropfen berechnet, andererseits aber dienten Bienenstiche in getrocknetes Filterpapier bei Annahme von 30 Proc. Trockensubstanz nach dem Trocknen zur Berechnung der Giftmenge der einzelnen Biene. Auf letztere Weise, wo die Entleerung der Giftblase vollständiger erfolgt, fand sich das Gewicht des der einzelnen Biene zur Verfügung stehenden Giftes zwischen 0,0003 bis 0,0004 g. Die Bestimmung ist allerdings in beiden Fällen nur als eine annähernde zu betrachten. In Bezug auf das Körpergewicht der Biene berechnet, wiegt das einzelne Gifttröpfchen im Mittel circa $^1/_{500}$, der frisch entrissene Stachel sammt Adnexen circa $^1/_{76}$ des Bienenkörpers, welcher, je nachdem wir es mit einem hungrigen oder vollgesogenen Insecte zu thun haben, zwischen 0,06 bis 0,18 g wiegt. Die saure Reaction des Bienengiftes lässt sich sowohl durch Lackmus, als auch durch Natriumbicarbonat nachweisen. Beim Einbringen eines frisch entleerten Gifttröpfchens in ein gleich grosses Tröpfchen wässriger, concentrirter Lösung von Natriumbicarbonat oder bei Zusetzen des genuinen, frischen Giftes zu pulverisirtem Bicarbonat unter dem Mikroskope entweichen Blasen von Kohlensäure.

Zur Untersuchung der Säure selbst wurde folgendermaassen verfahren. Von 100 ccm 96 proc. Alkohols, in welchem 4000 Stacheln sammt Adnexen gesammelt worden waren, wurden 50 ccm nach Zusatz von zwei Tropfen Ammoniak auf dem Wasserbade verdunstet. Der vorher schwach sauer reagirende Alkohol erwies sich nach Zu-

satz von Ammoniak als stark alkalisch. Der beim Verdunsten erhaltene gelbliche, wachsartige Rückstand wurde mit 2 ccm Wasser verrieben, filtrirt und die gelbliche, schwach sauer reagirende Flüssigkeit auf Ameisensäure untersucht. Der stets positive Ausfall der Sublimat-, Quecksilbernitrat- und der Silbernitratreaction wies in der That auf Ameisensäure hin. Für Ameisensäure sprachen auch die gleichfalls positiven Resultate bei der Untersuchung des durch Erhitzen von genuinem Bienengifte oder durch Verreiben von Stacheln in Wasser mit oder ohne Ansäuerung durch verdünnte Schwefelsäure erhaltenen Destillates. Dass die vorhandene Säure aber keineswegs das giftig wirkende Princip im Bienengifte darstellt, geht aus Folgendem hervor:

1. Die circa 1 procentige, wässrige Lösung genuinen Giftes reagirt nicht mehr sauer, hat aber noch äusserst heftige Reaction im Kaninchenauge zur Folge.

2. Die durch Natriumbicarbonat alkalisch gemachte 1 proc. Giftlösung wirkt ebenso, während das reine Natriumbicarbonat keine Reizung der Conjunctiva herbeiführt.

3. Der nach Abdestilliren der Ameisensäure verbliebene Rückstand ergiebt nach dem Neutralisiren ungeschwächte Wirkung.

4. Das sauer reagirende Destillat, die Ameisensäure enthaltend, ergiebt beim Einträufeln ins Kaninchenauge wohl mässige Hyperämie, niemals aber die typische Reaction von Seite der Conjunctiva, wie sie dem Bienengifte zukommt.

5. Die vollständig getrockneten Stacheln rufen an der Haut dieselbe Wirkung hervor, wie die frischen, was Angesichts der Flüchtigkeit der Ameisensäure nicht auf deren Rechnung kommen kann.

6. Die Application chemisch reiner Ameisensäure durch Stiche mit Nadeln unter die Haut ruft, obgleich hier die Säure in einer mehr als 1000 fach stärkeren Concentration zur Wirkung kommt, nur Schmerz und ganz unbedeutende kleine Quaddeln hervor. Auch der Ablauf dieser örtlichen Entzündung ist ein ganz anderer, wie ich mich durch die wiederholte Einimpfung von Ameisensäure, von genuinem und dargestelltem reinen Bienengifte an mir selbst überzeugen konnte.

Der dem genuinen Bienengifte eigene, fein aromatische Geruch rührt von einem flüchtigen Körper her, da das genuine Gift, sowie die an der Luft conservirten Stacheln ihn beim Eintrocknen verlieren, während er beim Verreiben frisch extrahirter Stacheln sich ebenso findet, wie beim Oeffnen einer gut bevölkerten Bienenwohnung. Mit dem giftigen Bestandtheile des Bienengiftes hat dieser flüchtige Körper nichts zu thun.

Durch Verimpfen des frisch entquellenden Gifttröpfchens auf die verschiedensten Nährböden vermochte ich festzustellen, dass dasselbe ein bacterienfreies Secret ist.

Brachte ich genuines Bienengift auf schräg erstarrtes Agar und übertrug darauf durch einen Strich Osteomyelitisstaphylokokken, so trat in allen Versuchen dasselbe Bild zu Tage: der üppige Strich zeigte im Bereiche des aufgetragenen Bienengiftes stets eine Unterbrechung. Brachte ich Staphylokokken in einer Capillare mit genuinem Bienengifte zusammen, so trat niemals eine Vermehrung ein, andererseits aber konnte ich durch Verimpfen dieser Mikroorganismen feststellen, dass eine selbst tagelange Berührung mit genuinem Bienengifte nicht bactericid zu wirken vermag. Das in der Agarstrichculturlücke befindliche Aussaatmaterial erwies sich beim Ueberimpfen gleichfalls als unversehrt.

III. Chemische Eigenschaften des Giftstoffes.

Mein nächstes Streben ging dahin, Näheres über die chemische Natur des im Bienengifte enthaltenen Giftstoffes zu ermitteln.

Ueber das chemische Verhalten der nativen oder durch Extraction aus den Giftapparaten erhaltenen Giftlösung giebt nachstehende Zusammenstellung einen Ueberblick:

	Genuines Gift, 90 Gifttröpfchen in 3 ccm Wasser	Bienengift, erhalten durch Verreiben von 90 Stacheln in 3 ccm Wasser
Aussehen	klar, farblos	schwach getrübt, farblos
Reaction	sauer	sauer
Geschmack	bitterlich	bitterlich
Geruch	aromatisch	aromatisch
Beim Kochen	Trübung	Starke Trübung
Kochen u. Salpetersäure	flockige Trübung	Gelbfärbung und flockige Trübung
Essigsäure	—	klärt die Lösung
Essigsäure und Ferrocyankalium	Trübung	Starke Trübung
Millon's Reagens	röthlicher Niederschlag	rother Niederschlag
*Jodquecksilberjodkalium	kleinflockiger Niederschlag	flockiger Niederschlag
*Phosphorwolframsäure	dito	dito
*Sublimat	dito	dito
Biuretreaction	positiv	positiv
Trommer'sche Probe	negativ	schmutzigbraun
Nylander's Reagens	dito	negativ
Silbernitrat	Niederschlag, der sich beim Erwärmen schwärzt	Niederschlag beim Einträufeln. Beim Erwärmen bräunliche Färbung.

*) Nach vorheriger Ansäuerung mit Salzsäure.

Von anorganischen Stoffen vermochte ich in der wässerigen Lösung Salzsäure, Phosphorsäure, Natron und Kalk nachzuweisen.

Mit Berücksichtigung dieser Resultate lag die Annahme nahe, dass wir es bei der giftigen Substanz mit einem Eiweisskörper zu thun haben, zumal die erhaltenen, eiweisshaltigen Niederschläge typische Reaction im Kaninchenauge hervorriefen. Als sich aber das klare Filtrat der durch Kochen getrübten Giftlösung gleichfalls als typisch wirksam erwies, musste dieser Gedanke fallen gelassen werden. Die Giftwirkung der durch Kochen entstandenen Niederschläge erklärt sich vielmehr in der Weise, dass die Oberfläche dieser Niederschläge eine gewisse Giftmenge hartnäckig festhält, während der grösste Theil des Giftes in Lösung bleibt.

Versetzte ich das klare Filtrat mit Alkohol, so trat nach kurzer Zeit eine Trübung ein, die sich binnen einigen Stunden als Niederschlag absetzte. Beim Einbringen dieses lufttrocken gemachten und von Alkohol befreiten Niederschlages ins Kaninchenauge zeigte sich typische Conjunctivalreaction, während das klare Filtrat nach Vertreiben des Alkohols unwirksam war.

Aehnlich wie der durch Alkohol gefällte, besitzt auch der durch Ammonsulfat aus dem genuinen Gifte erhaltene Niederschlag typische Wirksamkeit. Allein dabei ist zu beachten, dass künstlich erzeugte Niederschläge den giftigen Bestandtheil leicht mitreissen. So wurde speciell auf Zusatz von Magnesiumsulfat und Natriumbicarbonat folgendes Verhalten des voluminösen Niederschlages und der Filtrate festgestellt:

1. Einträufeln der Lösung sammt Niederschlag erzeugt Chemosis.

2. Einträufeln des klaren, stark alkalischen Filtrates erzeugt Chemosis.

3. Einträufeln des klaren, mit Kohlensäure übersättigten Filtrates erzeugt Chemosis.

4. Feucht oder trocken eingebracht, erzeugt der Filterrückstand gleichfalls Chemosis, wie auch der in durch Essigsäure schwach angesäuertem Wasser gelöste.

5. Der durch Magnesiumsulfat und Natronbicarbonat in reinem Wasser erhaltene Niederschlag kann folgenlos — bis auf leichte Hyperämie — applicirt werden.

Auch beim Schütteln der Bienengiftlösung mit pulverförmigen Substanzen — fein gepulverter Thierkohle, Calciumcarbonat — zeigte sich, dass beide im Stande sind, das Gift zu adsorbiren. Während sie an sich keine Reaction im Auge veranlassten, waren sie dazu nach Schütteln mit verdünntem Bienengifte und Auswaschen gut befähigt.

Das klare Filtrat nach dem Schütteln mit Thierkohle im Kaninchenauge vermochte überhaupt keine reactive Wirkung mehr hervorzubringen.

Widerstandsfähigkeit des giftigen Bestandtheiles. Wie oben erwähnt, hatte das einfache Aufkochen nicht genügt, um die active Substanz zu zerstören. Als die circa 2 proc. Giftlösung in zugeschmolzenen Glasröhren in kochendem Wasser der Siedetemperatur ausgesetzt wurde, ergab sich, dass auch diese durch 2 Stunden einwirken kann, ohne den Giftkörper zu schädigen, und dass erst noch längeres Kochen eine Abschwächung herbeiführt.

Ebensowenig zeigte das Eintrocknen bei Zimmertemperatur und das Verbleiben des einmal trockenen Giftes bei 100° irgend welchen schädigenden Einfluss, so dass z. B. mit Bienengift imbibirte Partikelchen von Filterpapier, trotzdem sie $^1/_2$ Stunde bis 10 Tage einer Temperatur von 100° ausgesetzt waren, in den Conjunctivalsack gebracht, vollste Reaction ergaben. Die im Controlversuche verwendeten Stückchen reinen Filterpapieres erwiesen sich als absolut reizlos. Auch stunden- bis tagelanges Gefrierenlassen vermochte die Giftwirkung nicht aufzuheben.

Das in Capillarröhrchen gesammelte, verschlossen aufbewahrte, genuine Gift zeigte selbst nach 6 Monaten ungeschwächte Wirkung. Liess man jedoch eine circa 2 proc. wässrige Giftlösung in einem offenen Glasröhrchen stehen, so trat allmählich, wenngleich äusserst langsam, eine Zersetzung des Giftstoffes ein, so dass z. B. nach 11 Tagen sich noch typische Reaction beim Einträufeln in den Conjunctivalsack einstellte, nach 4 wöchentlicher Aufbewahrung jedoch höchstens eine leichte Hyperämie, welche nach noch längerem Stehenlassen schliesslich auch ausblieb.

Die mikroskopische Untersuchung dieser wirkungslosen Giftlösung zeigte neben reichlichen Bacterien und Kokken Detritusmassen.

Liess ich frisch extrahirte Stacheln in einem offenen Glasröhrchen nach Zusatz einer kleinen Menge von Wasser stehen, so trat allmählich typischer Fäulnissgeruch auf; als ich nun nach 4 Wochen diese faulenden Stacheln verrieb und dann wiederholt filtrirte, erhielt ich eine trübe, schwach alkalisch reagirende Flüssigkeit, welche ins Kaninchenauge ohne Schaden eingeträufelt werden konnte. Das Gift wird sonach durch Fäulniss zerstört.

Die Widerstandsfähigkeit des giftigen Bestandtheiles gegen Säure wurde in der Weise erprobt, dass eine circa 2 proc. Giftlösung mit der gleichen Menge einer $^1/_{10}$ Normal-Schwefelsäure innig gemischt und bei Zimmertemperatur (15° C.) stehen gelassen wurde. Die in

Zwischenräumen von 1/2—24 Stunden entnommenen, einzelnen Tropfen ergaben, nachdem sie durch 1/10 Normal-Natronlauge neutralisirt worden waren, beim Einträufeln die charakteristische Conjunctivalreaction wie die ursprüngliche, gleichlang aufbewahrte, 2 proc. Giftlösung. Bei der in analoger Weise angestellten Erprobung der Widerstandsfähigkeit des Giftes gegen Alkali trat nach Zusatz von 1/10 Normal-Natronlauge Trübung und allmählich ein kleinflockiger Niederschlag auf, der sich langsam absetzte. Beim Neutralisiren durch 1/10 Normal-Schwefelsäure löste sich der Niederschlag; die Application der Giftlösung ergab auch nach 24stündiger Einwirkung des Alkali anscheinend ungeschwächte Wirksamkeit.

Behufs Darstellung des giftigen Bestandtheiles in grösserer Menge wurde in der Weise verfahren, dass ich mehrere Tausend (12000) Stacheln mit Giftblase in 96 proc. Alkohol sammelte, den Alkohol abfiltrirte und die Stacheln dann bei 40° C. trocknete. Beim Zerreiben veranlassten die zerstäubten Partikelchen reichliches Niessen und leichten Husten.

Zur Extraction des erhaltenen Pulvers wurde destillirtes Wasser (5—10 ccm) verwendet, nachdem bei Erprobung anderer Extractionsmittel, wie Glycerin und 0,6 proc. Kochsalzlösung, sich irgend welche Vortheile nicht ergeben hatten.

Das nach 24stündiger Digestion bei Zimmertemperatur von circa 15° erhaltene, klare, bräunlich gefärbte Filtrat wurde durch Eintropfenlassen in 96 procentigen Alkohol gefällt. Die Extraction der Stacheln wurde so oft wiederholt, bis das Filtrat beim Einbringen in Alkohol keine Trübung mehr ergab. Nach Abpipettiren der klaren Flüssigkeit vom Sedimente wurde mehrmals mit 96 procentigem und absolutem Alkohol und schliesslich mit Aether gewaschen. Nach Vertreiben des letzteren verblieb eine weisslich graue, vorwiegend in grossen Lamellen vom Gefässboden sich abblätternde Substanz.

Mit diesem trockenen Gifte wurden nun genau bestimmte Lösungen hergestellt, die bei ihrer chemischen Untersuchung gleichfalls obige Eiweissreactionen, niemals aber Reductionsvermögen darboten und im Thierexperiment je nach ihrer Concentration eine entsprechende Wirkung entfalteten. Da die Wirksamkeit nicht mit der Intensität der Eiweissreactionen parallel ging, wurde der Versuch gemacht, die giftige Substanz von den Eiweissstoffen zu trennen. Nach mancherlei Vorversuchen gelang dies nach folgenden Verfahren: Von der aus trockenem Gifte dargestellten, 2 procentigen wässerigen Lösung werden 10 ccm bei 40° auf circa 2 ccm eingeengt und sodann mit 4 Tropfen concentrirtem Ammoniak versetzt, wodurch ein dicker,

käsiger Niederschlag entsteht, der am Filter eine leicht röthliche Farbe zeigt, während das klare Filtrat gelblich erscheint; letzteres giebt durch weiteren Zusatz von Ammoniak keinen Niederschlag mehr, zeigt aber stark positive Biuretreaction.

Der Filterrückstand ergiebt ebenso wie das klare Filtrat nach Neutralisiren typische Conjuctivalreaction. Der Filterrückstand wird abgepresst, dann in schwach essigsäurehaltigem Wasser gelöst und die gelbliche klare Lösung neuerlich mit Ammoniak ausgefällt.

Durch noch zweimaliges Lösen des erhaltenen Niederschlages und Wiederfällen durch Ammoniak wird schliesslich ein klares Filtrat erhalten, welches keine Spur von Biuretprobe mehr giebt, im Thierexperimente sich aber als sehr wirksam erweist.

Diesem Verhalten zufolge wird die wirksame Substanz im Bienengifte durch eine Säure in Lösung gehalten und daraus durch Alkali gefällt. Sie ist jedoch in Wasser nicht ganz unlöslich, so dass die Filtrate noch ausgesprochene Wirkung darbieten und auch die Gewinnung der in Lösung gebliebenen Substanz gestatten. Als ich die erhaltenen einzelnen Filtrate vereinte und dann bei 40° wieder einengte, zeigte sich nach Zusatz von Ammoniak neuerlich ein ganz ansehnlicher Niederschlag, während die einzelnen Filtrate trotz Zusatz von überschüssigem Ammoniak stets klar blieben. Der schwachröthlich erscheinende Filterrückstand erwies sich von charakteristischer Giftwirkung, mochte ich ihn nun nach Vertreiben des freien Ammoniaks als trockene Substanz oder in schwach saurer oder neutraler Lösung anwenden. Die eiweissfrei dargestellte Substanz verkohlte auf dem Platinblech und verbrannte dann ohne Rückstand.

Ihre mit Hilfe von Essigsäure bereitete Lösung bot folgende Reactionen:

Biuretprobe	negativ	
Salpetersäure	dito	
Xanthoproteïnprobe	dito	
Sublimat	dito	
Silbernitrat	dito	
Jodquecksilberkalium	Trübung, dann amorpher Niederschlag.	
Phosphorwolframsäure	dito	dito
Jodjodkalium	dito	dito
Kaliumcadmiumjodid	dito	dito
Jodwismuthkalium	dito	dito
Tanninlösung	dito	dito
Pikrinsäure	dito	dito
Plumbum aceticum	negativ	
Millon's Reagens	negativ, Trübung, aber keine Rothfärbung.	

Auf Grund dieser Ergebnisse muss das wirksame Prinzip im Aculeatengifte als eine Base bezeichnet

werden. Ueber seine näheren Eigenschaften wird nur die Verarbeitung eines sehr grossen Materiales weitere Aufklärung bringen können.

IV. Physiologische Wirkung.

Bezüglich des Einflusses, den das Bienengift auf thierische Gewebe auszuüben vermag, sei, da die einschlägigen Untersuchungen noch nicht vollkommen abgeschlossen sind, vorläufig folgendes mitgetheilt:

Das Auftragen des genuinen Bienengiftes oder einer 2procentigen Giftlösung auf die unversehrte Haut vermag absolut keine reizende Wirkung hervorzurufen, während die Schleimhaut der Nase und des Auges in specifischer Weise reagiren. Applicirt man hingegen das native Gift oder Tröpfchen von wässrigen Giftlösungen in kleinste Schnittwunden oder sticht durch ein solches Tröpfchen mit einer Nadel in die Haut ein, so tritt das verschieden stark ausgeprägte reactive Bild auf, welches wir beim einzelnen Aculeatenstiche beobachten können. Eine solche „cutane“ Applikation, wo das Gift nicht unter die Cutis gelangt, ruft bekanntlich nach der Art des stechenden Insectes verschieden starken Schmerz hervor; um die Stichstelle bildet sich eine an Ausdehnung sichtlich zunehmende Quaddel, die Anfangs blass erscheint, allmählich aber sich ausbreitend mit randständigen, unregelmässig gezackten Ausläufern in einen bis über handtellergrossen Herd entzündlicher Röthung und Schwellung übergeht, in dessen Centrum man die Stichstelle nur mehr als kleines miliares Knötchen erkennen kann, welches öfters einen kleinsten Blutpunkt zeigt. Dieses kleine, derb anzufühlende Knötchen überdauert oft tagelang die einzelne Stichverletzung, während die Erscheinungen der örtlichen Entzündung (Röthung, Schwellung) in der Regel binnen 48 Stunden verschwinden. Das mikroskopische Präparat eines Hautstiches zeigt entsprechend der Stichstelle eine miliare Nekrose, die aber nicht sofort, sondern erst einige Zeit (bis 3 h) nach der Verletzung nachweisbar ist. Der Herd der Nekrose ist in diesem Stadium von einem sehr dichten Leukocytenwall umgeben, in welchen man, ebenso wie im Herd selbst, keine Gewebstructur, abgesehen von einzelnen Bindegewebszügen, nachzuweisen vermag. Das perinekrotische Gewebe zeigt die Erscheinungen des Oedems, mässig starke Hyperämie und Rundzelleninfiltration. Die in den nächsten Tagen vom Leukocytenwall aus erfolgende Auswanderung der weissen Blutkörperchen gegen den Herd bedingt allmählich seine phagocytäre Elimination.

Die subcutane Application einer einprocentigen bis 1,2 procentigen Lösung genuinen oder trockenen Giftes verursacht gleichfalls Schmerz. Die Thiere (Kaninchen und Hunde) zeigen sich nach der Injection sehr unruhig und führen Abwehrbewegungen gegen die Injectionsstelle hin aus. Die durch die injicirte Flüssigkeit abgehobene Hautpartie nimmt binnen zwei Stunden, wo bereits vollständige Resorption stattgefunden hat, allmählich eine blasse Farbe an, während in dem randständigen Oedem bis über linsengrosse Suffusionen auftreten, und die Blutgefässe der Umgebung sich stark gefüllt zeigen. Während nun im Verlaufe von zwei bis drei Tagen das Oedem um den Injectionsbezirk fast vollständig verschwindet, und die randständigen Suffusionen ihre regressive Metamorphose antreten, nimmt die primär anämische Stelle derbere Beschaffenheit an und bildet sich im weiteren Verlaufe zu einem trockenen, lederartigen, von der Unterlage unabhebbaren, braunen Schorf aus, der erst nach Wochen abgestossen wird.

Als örtliche Wirkung des Bienengiftes tritt demnach locale Nekrose hervor, in deren Umgebung infolge des abnehmenden Wirkungsgrades Rundzelleninfiltration, Oedem und Hyperämie zur Entwicklung kommen.

Das Bienengift schliesst sich in diesem Verhalten durchaus den Nekrose erzeugenden, dabei aber diffusiblen Reizstoffen an[1]).

Neben dieser localen Wirkung kommt bei der cutanen und subcutanen Application des Bienengiftes noch eine Beeinflussung des Gesammtorganismus in der Weise zur Geltung, dass die Thiere sich in den ersten Tagen des Versuches sehr traurig zeigen, keine Nahrung aufnehmen, dabei viel trinken, und dass öfters noch eine geringe Menge von Eiweiss im Harne nachweisbar ist.

Betreffend die intravenöse Application sei, da auch diese Versuchsreihe mit Rücksicht auf die hierbei besonders nahe gerückte Frage der Immunisirung noch zahlreicher Controlversuche bedarf, ein einzelner Versuch von drei mir vorliegenden als Beispiel mitgetheilt:

Ein 4500 g schwerer Hund erhält allmählich 6 ccm einer 1,5 proc. Giftlösung (auf genuines Gift berechnet). Bei der ersten Injection von $^1/_2$ ccm tritt nach 15 Minuten sehr starke Blutdrucksenkung und ausserdem Pulsverlangsamung auf.

Allmählich nimmt der Blutdruck wieder zu, so dass er in Kürze fast den früheren Stand erreicht. Die weiteren Injectionen zu $^1/_2$—1 ccm

1) Vgl. R. Winternitz, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXV. S. 94.

lassen die Blutdrucksenkung vermissen, ja es tritt unter jeweiliger Unruhe des Thieres nach den einzelnen Injectionen Blutdrucksteigerung auf, die schliesslich eine ausserordentliche Höhe erreicht. Schon während der letzten Injectionen zeigen sich leichte clonische Zuckungen am Thiere, die sich nach dem Abspannen sehr rasch zu wiederholten Anfällen von universellen clonischen Zuckungen mit Trismus, Nystagmus und Emprosthotonus steigern. Während der kurzen Pausen liegt das Thier paretisch auf der Seite und geht schliesslich unter Respirationsstillstand zu Grunde. Die sofort vorgenommene Section ergab folgenden Befund:

Pupillen sehr weit.

Das Gehirn blutreich, in der Gehirnsubstanz keine Blutungen; die Meningen venös hyperämisch.

Die Musculatur, ebenso die Pleura costalis und das Peritoneum parietale, frei von Blutungen.

Der Herzbeutel durch blutig-serösen Inhalt prall gespannt; das rechte Herz stark ausgedehnt, das linke contrahirt; im rechten Herzen flüssiges, dunkles Blut und einzelne frische Gerinnsel; das Endocard, sowie die Intima der grossen Gefässe, stark rosig verfärbt. Im mikroskopischen Blutpräparate finden sich nur sehr wenig erhaltene rothe Blutkörperchen; das lackfarbene Blut enthält sehr viel gelösten Blutfarbstoff und zeigt spektroskopisch Methämoglobin.

Die Lunge lufthaltig, zeigt vereinzelte kleinere, randständige, hämorrhagische Infarcte.

Die Leber stärker hyperämisch, in oder auf ihr keine Blutungen sichtbar, die Gallenblase blauroth, ihre Mucosa stark hyperämisch und blutig imbibirt.

Milz ohne sichtbare Veränderungen.

Die Nieren stark hyperämisch, das gesammte Gewebe blutig verfärbt, die Nierenbecken zeigen gleichfalls starke Hyperämie.

Die Harnblase fest contrahirt, ohne Secret, in ihrer Mucosa mehrere bis linsengrosse Ekchymosen.

Im Diaphragma keine Blutungen.

Der ganze Darmkanal von blaurother Farbe, allenthalben (Magen bis incl. Dickdarm) schleimig blutigen Inhalt aufweisend. An der Serosa des Magens finden sich reichlich hämorrhagische Stellen.

Die Mucosa des ganzen Darmkanales diffus blutig verfärbt, die Darmwandungen hämorrhagisch imbibirt.

Das Pankreas stark hämorrhagisch infiltrirt, die mesenterialen Lymphdrüsen zeigen gleichfalls bis linsengrosse Hämorrhagien.

Die Intensität des hämorrhagischen Processes, wie ihn die soeben beschriebene acute Vergiftung mit Bienengift hervorruft, steigt nach meinen anderweitigen Erfahrungen mit der Menge des verwendeten Giftes und der Dauer der Erkrankung. Das mitgetheilte Vergiftungsbild, noch mehr der angeschlossene Sectionsbefund, erinnern zum Theil auffällig an die Wirkung mancher Arten von Schlangengift. Insbesondere das Zusammentreffen der örtlich nekrotisirenden und irritirenden Wirkung kleiner Mengen, mit der Fähigkeit, in grösserer Menge

die Blutkörperchen anzugreifen und Blutungen hervorzurufen, stellt das Bienengift toxikologisch in die Nachbarschaft des Giftes der Viperinen und Crotaliden. Ich hoffe, nach Beschaffung weiterer Mengen Bienengiftes über seine physiologische, sowie seine schon jetzt von mir ausser Zweifel gestellte immunisirende Wirkung Ausführlicheres mittheilen zu können.

XXVI.

Ueber die Einwirkung einiger Krampfgifte auf die Körpertemperatur warmblütiger Thiere.

Von

Dr. W. Zutz,

(Aus dem pharmakologischen Institut zu Halle a. S.)

Das allgemein verbreitete Vorurtheil, welches eine temperatursteigernde Wirkung der krampferregenden Gifte als selbstverständlich betrachtete, gründlich zerstört zu haben, ist unstreitig das Verdienst der unter Harnack's Leitung von Hermann Meyer[1]) und W. Hochheim[2]) ausgeführten Untersuchungen. Die dabei angewendeten Gifte waren Santonin, Pikrotoxin, Strychnin und Brucin; für das Pikrotoxin wurde fast gleichzeitig die temperaturerniedrigende Wirkung von Kossa[3]) bestätigt. Jene Versuche lehrten, dass die bezeichneten Gifte übereinstimmend bei Kaninchen, Meerschweinchen und Katzen temperaturerniedrigend wirken, und dass diese Wirkung von der Krampfwirkung ganz unabhängig ist; denn dass durch den Eintritt heftiger Muskelkrämpfe ein temperatursteigerndes Moment im Körper gegeben ist, liegt auf der Hand. Von der selbständigen temperaturerniedrigenden Wirkung dieser Gifte überzeugt man sich auch dadurch, dass bei gleichzeitiger Anwendung derselben mit Chloral- oder Amylenhydrat, resp. Aether, eine viel bedeutendere Temperaturabnahme eintritt, als durch das Anästheticum allein.

Etwas anders, als die eben genannten Thiere, verhält sich der Hund: zwar lässt sich auch hier eine unabhängige temperaturerniedrigende Wirkung der Krampfgifte innerhalb gewisser Grenzen

---

1) Vgl. Harnack und Meyer, Zeitschrift f. klin. Med. Bd. XXIV.

2) Vgl. Harnack u. Hochheim, Ebenda. Bd. XXV.

3) Ungarisches Archiv f. Med. Bd. II. S. 24. — Für das Santonin ist die bezügliche Wirkung schon früher mehrfach beobachtet worden, namentlich von Rose, aber die betreffenden Angaben blieben, wie es so oft geschieht, fast völlig unbeachtet.

beobachten, theils direct, theils indirect, aber der Hund neigt doch zu Temperatursteigerungen, und durch den Eintritt heftiger Krämpfe wird meist die erstere Wirkung des Giftes übercompensirt, so dass eine geringere oder stärkere Erhebung der Temperatur über die Norm eintritt.

Der Mensch[1]) verhält sich, wie es scheint, dem Hunde ähnlich, indess ist auch hier die temperaturerniedrigende Wirkung, namentlich des Santonins, aber auch des Pikrotoxins und Strychnins, sicher erwiesen worden. In einem von Demme beobachteten Falle von Santoninvergiftung (0,15) sank unter clonischen Krämpfen die Temperatur eines 3jährigen Knaben in $2^1/_2$ Stunden auf 35,6°.

Es erschien wünschenswerth, jene Versuche auch noch auf andere krampferregende Gifte auszudehnen, um so mehr, als von einem unzweifelhaft auch krampferregenden Gifte, nämlich dem Cocaïn, längst bekannt geworden ist, dass es temperatursteigernd wirkt, welche Wirkung aber auch nicht lediglich auf die Krämpfe zurückgeführt werden darf.

Wir wählten daher ausser dem Cocaïn einige krampferregend wirkende Opiumalkaloide (Thebaïn, Laudanin, Laudanosin, Cryptopin), ferner das dem Pikrotoxin so nahe stehende hochgiftige Coriamyrtin und endlich die im Handel unter dem Namen „Cornutin" cursirenden Präparate, welche ihrer Bezeichnung nach basische Gifte aus dem Mutterkorn sein sollen.

Weder mit Coriamyrtin noch mit „Cornutin" scheinen bisher Versuche, die sich auf die Temperatur beziehen, angestellt worden zu sein. Mit den genannten Opiumalkaloiden haben C. Ph. Falck und F. A. Falck[2]) mehrfach solche ausgeführt, aber dieselben können nicht als beweiskräftig erachtet werden, weil die Thiere dabei gefesselt wurden, theilweise auch zu grosse Dosen gereicht wurden, und die Verfasser sich bei der Deutung ihrer Versuchsresultate von Vorurtheilen nicht losmachen konnten. Immerhin hat F. A. Falck mehrfach Richtiges auf diesem Gebiete beobachtet.

Alle Versuche wurden nach dem Vorgang von Hochheim an nicht fixirten Thieren angestellt, um jede, durch gewaltsame, dauernde Ruhestellung des Thieres eintretende Abkühlung, die sonst

1) Das Gift der Tetanusbacillen, das beim Menschen meist bedeutende Temperatursteigerung erzeugt, wirkt bei Pflanzenfressern nach den Versuchen von Harnack und Hochheim (Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XXV) und von Blumenthal (Ebenda. Bd. XXX) temperaturerniedrigend.

2) Pflüger's Archiv. Bd. XXV. S. 565. 1889.

zumal bei kleineren Thieren unfehlbar eintritt, zu vermeiden. Die Thiere wurden so lange in voller Freiheit gelassen, als nicht eine vorübergehende Fixation behufs Ablesung der Rectaltemperatur unbedingt erforderlich war.

Zur Einführung des Thermometers wurden die Thiere leicht festgehalten, was bei einiger Uebung ohne Assistenz selbst bei Hunden, vorausgesetzt, dass sie gutartig sind, sehr wohl gelingt, ausser bei Katzen, die zu diesem Zweck stets im Sacke festgehalten werden mussten. Sämmtliche Temperaturbestimmungen wurden tief im Rectum mit gut controlirten Maximalthermometern ausgeführt. Die Injection der Giftstoffe, die stets subcutan erfolgte, wurde nicht eher vorgenommen, als bis durch $^{3}/_{4}$—1stündige Messung erhellte, dass die Temperatur des Versuchsthieres eine ganz constante war.

I. Versuche mit den Opiumalkaloiden (Präparate von E. Merck).

a) Versuche mit Thebaïn.

1. Männliches Kaninchen, 1840 g schwer.

5 h. 20 m.	39,5	
5 h. 30 m.	39,4	
5 h. 40 m.	39,3	
5 h. 50 m.	39,3	
6 h. — m.	39,3	
6 h. 2 m.	—	Injection von 25 mg salzsaurem Thebaïn in wässriger Lösung.
6 h. 10 m.	39,2	Thier bekommt heftige Krämpfe; Schwimmbewegung.
6 h. 15 m.	39,6	Enorm heftige, clonische Krämpfe, Opisthotonus.
6 h. 17 m.	—	Exitus.

2. Weibliches Kaninchen, 2090 g schwer.

9 h. 30 m.	39,6	
9 h. 40 m.	39,4	
9 h. 50 m.	39,6	
10 h. — m.	39,65	
10 h. 10 m.	39,65	
10 h. 12 m.	—	Injection von 10 mg salzsaurem Thebaïn in wässriger Lösung.
10 h. 20 m.	39,3	
10 h. 23 m.	—	Thier unruhig, extendirt die hinteren Extremitäten, Herzthätigkeit sehr beschleunigt.
10 h. 28 m.	39,85	Herzthätigkeit noch mehr gesteigert.
10 h. 38 m.	39,9	Thier krampft reflectorisch.
10 h. 42 m.	—	Thier entleert Urin.

10 h.	52 m.	39,5	
11 h.	2 m.	39,4	
11 h.	15 m.	39,4	
11 h.	20 m.	—	Thier liegt ermattet auf dem Bauche.
11 h.	28 m.	39,7	
11 h.	46 m.	39,4	
12 h.	2 m.	39,45	
12 h.	22 m.	39,6	
12 h.	44 m.	39,3	
1 h.	3 m.	39,4	Thier frisst. Genesung.

3. Männliches Kaninchen, 2280 g schwer.

10 h.	30 m.	39,1	
10 h.	40 m.	39,5	
10 h.	50 m.	39,4	
11 h.	— m.	39,4	
11 h.	10 m.	—	Injection von 18 mg Thebaïn. hydrochl. in wässriger Lösung.
11 h.	20 m.	39,3	Thier wird unruhig, Herzthätigkeit beschleunigt; krampft heftig reflectorisch; athmet frequent, bewegt sich ungeschickt.
11 h.	26 m.	39,3	Reflectorische Krämpfe.
11 h.	30 m.	—	Thier liegt ermattet auf dem Bauche; beim Anfassen bekommt es überaus heftige Krämpfe mehr tonischer Art.
11 h.	34 m.	39,4	Thier extendirt krampfhaft die hinteren Extremitäten.
11 h.	41 m.	39,4	Die ganze Rückenmusculatur isl krampfhaft angespannt.
11 h.	48 m.	39,1	Thier liegt auf dem Bauche, oberflächlich athmend, Puls circa 150 in der Minute.
11 h.	58 m.	39,25	Heftige reflectorische Krämpfe; mässige Salivation.
12 h.	7 m.	39,2	
12 h.	15 m.	39,1	Ganz enorme reflectorische Krämpfe mehr tonischer Art. Zähneknirschen.
12 h.	23 m.	39,1	
12 h.	29 m.	39,15	Reflectorische Krämpfe.
12 h.	35 m.	39,3	Thier extendirt krampfhaft die hinteren Extremitäten.
12 h.	45 m.	39,2	
12 h.	55 m.	39,2	Thier krampft noch immer reflectorisch beim Anfassen, mässige Salivation; bewegt sich aber schon wieder gut vorwärts.
1 h.	— m.	—	Thier krampft noch etwas.
1 h.	7 m.	39,2	Genesung.

4. Hund, 6890 g schwer.

2 h.	2 m.	38,9	
2 h.	10 m.	39,3	

2 h. 20 m.	39,0	
2 h. 30 m.	39,2	
2 h. 31 m.	—	Injection von 25 mg salzsaurem Thebaïn in wässriger Lösung.
2 h. 35 m.	39,15	
2 h. 37 m.	—	Thier macht deprimirten Eindruck, legt sich nieder, zittert etwas, bewegt sich ungeschickt.
2 h. 45 m.	38,9	
2 h. 55 m.	38,8	Thier somnolent, macht Schluckbewegungen.
3 h. 5 m.	38,8	Fibrilläre Muskelzuckungen; Thier scheint sehr matt zu sein, kann nicht stehen.
3 h. 8 m.	—	Injection von 10 mg salzsaurem Thebaïn.
3 h. 15 m.	38,5	Das Thier scheint zu schlafen, zuckt jedoch häufig zusammen.
3 h. 20 m.	—	Thier speichelt, krampft heftig mit den hinteren Extremitäten.
3 h. 25 m.	38,3	Es zittert am ganzen Körper.
3 h. 30 m.	—	Reichliche Darmentleerungen.
3 h. 33 m.	38,8	
3 h. 35 m.	—	Injection von 10 mg Thebaïn. hydr.
3 h. 42 m.	—	Thier erbricht heftig.
3 h. 45 m.	38,4	Thier macht Leckbewegungen.
3 h. 50 m.	38,9	Es erbricht nochmals heftig.
4 h. — m.	38,8	Es speichelt sehr.
4 h. 9 m.	38,8	Es speichelt sehr.
4 h. 10 m.	—	Es krampft etwas reflectorisch.
4 h. 20 m.	39,0	Ist noch schreckhaft, salivirt noch.
4 h. 29 m.	39,0	
4 h. 39 m.	38,7	Thier liegt ganz schwach da, zuckt von Zeit zu Zeit zusammen.
4 h. 50 m.	38,95	Das Thier ist noch matt, zittert etwas, Herz schlägt langsam.
4 h. 55 m.	—	
5 h. — m.	38,7	Genesen.

Aus diesen Versuchen geht deutlich hervor, dass das Thebain sich in Bezug auf die Körpertemperatur warmblütiger Thiere ziemlich indifferent verhält. Man kann von ihm nicht sagen: es ist ein Krampfgift, daher wirkt es temperaturerniedrigend, wie Santonin, Pikrotoxin etc.; eher könnte man sagen: es verursacht Krämpfe und steigert daher ein wenig die Temperatur. Steigerungen um wenige Zehntel Grad, wie sie bei Kaninchen im Stadium heftiger Krämpfe eintreten, sind wohl durch letztere bedingt und können nicht für eine selbständige temperatursteigernde Wirkung des Giftes sprechen. Eher könnte man geneigt sein, eine entgegengesetzte Wirkung anzunehmen, wenn man bedenkt, dass bei dem Hunde sogar ein Temperaturabfall von circa 0,7 zu verzeichnen ist. Hier trat jedoch mehr

die narkotische als die krampferregende Wirkung des Giftes in den Vordergrund; denn das Thier war somnolent und bekam nur schwache Krampfanfälle in langen Intervallen.

Beiläufig sei noch bemerkt, dass die Frequenz der Respiration und namentlich der Herzthätigkeit bei Kaninchen wie bei der Katze (der Versuch ist nicht registrirt, weil bei der Aufregung des Thieres die Messung unmöglich war) erheblich gesteigert wird. Letzteres ist nach Ott[1]) auf eine Reizung der excitomotorischen Herzcentren zurückzuführen. Beim Hunde tritt indess im Gegentheil Verlangsamung der Herzaction ein.

b) Versuche mit Laudanin.

1. Männliches Kaninchen, 1810 g schwer.

4 h. 30 m.	39,3	
4 h. 45 m.	39,4	
5 h. — m.	39,25	
5 h. 15 m.	39,2	
5 h. 20 m.	—	Injection von 20 mg Laudanin. muriat. in wässriger Lösung.
5 h. 27 m.	39,1	
5 h. 37 m.	39,2	
5 h. 47 m.	39,3	
6 h. — m.	39,2	
6 h. 12 m.	39,1	
6 h. 22 m.	39,5	Thier lässt reichlich Harn.
6 h. 30 m.	39,3	Zeigte keine Intoxicationserscheinungen.

2. Männliches Kaninchen, 1870 g schwer.

3 h. 15 m.	39,7	
3 h. 23 m.	39,6	
3 h. 35 m.	39,65	
3 h. 47 m.	39,6	
3 h. 55 m.	—	Injection von 40 mg salzsaurem Laudanin in wässriger Lösung.
4 h. 3 m.	39,5	
4 h. 13 m.	39,45	
4 h. 15 m.	—	Das Thier zittert etwas; streckt die Hinterextremitäten krampfartig aus; bewegt die Oberlippe, krampft mit den vorderen Extremitäten. Herzthätigkeit beschleunigt.
4 h. 23 m.	38,9	Thier bewegt sich schwerfällig, zittert, athmet oberflächlich.
4 h. 35 m.	38,45	Thier krampft heftig reflectorisch.

1) Boston. med. and surg. Journ. (nach Virchow-Hirsch's Jahresber. 1875. Bd. I S. 510).

4 h. 45 m.	37,95	
4 h. 55 m.	37,7	Es liegt apathisch auf dem Bauche.
5 h. 5 m.	37,8	Heftige reflectorische Krämpfe.
5 h. 10 m.	—	Thier apathisch auf dem Bauche liegend, streckt alle Viere von sich.
5 h. 15 m.	37,7	
5 h. 30 m.	37,8	Thier lässt reichlich Harn.
5 h. 45 m.	38,0	
6 h. — m.	38,2	
6 h. 15 m.	38,5	Genesung. Thier frisst und hüpft wieder umher.
6 h. 30 m.	38,7	

3. Männliches Kaninchen, 1810 g.

3 h. 15 m.	39,2	
3 h. 25 m.	39,1	
3 h. 35 m.	39,1	
3 h. 45 m.	39,2	
3 h. 50 m.	—	Injection von 50 mg Laudanin. hydrochl. in wässriger Lösung.
4 h. — m.	39,15	
4 h. 15 m.	39,1	Thier zuckt reflectorisch zusammen, macht Kaubewegungen, zittert heftig.
4 h. 30 m.	39,0	
4 h. 35 m.	—	Krampft reflectorisch, bewegt sich schwerfällig. Athmung frequent und oberflächlich.
4 h. 42 m.	38,7	
4 h. 43 m.	—	Heftige, clonische Krämpfe treten reflectorisch auf; das Thier bewegt sich auf dem Bauche rutschend mit von sich gestreckten Extremitäten vorwärts.
4 h. 50 m.	38,2	
4 h. 57 m.	37,8	Heftige clonische Krämpfe.
5 h. 7 m.	37,6	Thier zuckt heftig, liegt apathisch auf dem Bauche.
5 h. 17 m.	37,6	
5 h. 30 m.	37,7	
5 h. 42 m.	37,9	Zuckt beim Berühren zusammen; schüttelt oft und längere Zeit mit dem Kopfe.
5 h. 55 m.	38,2	
6 h. — m.	—	Das Thier läuft wieder umher.
6 h. 10 m.	38,2	Thier lässt reichlich Urin.
6 h. 22 m.	38,5	
6 h. 35 m.	38,8	
6 h. 50 m.	38,9	
7 h. 5 m.	38,9	
7 h. 30 m.	39,1	Thier zeigt keine Intoxicationserscheinungen mehr; ist genesen.
7 h. 45 m.	39,2	

4. Weibliche Katze, 1490 g schwer.

3 h.	58 m.	37,95	
4 h.	10 m.	37,65	
4 h.	25 m.	37,4	
4 h.	35 m.	37,4	
4 h.	40 m.	—	Injection von 40 mg salzsaurem Laudanin in wässriger Lösung.
4 h.	50 m.	37,35	
5 h.	— m.	37,4	
5 h.	10 m.	37,4	Thier macht deprimirten Eindruck.
5 h.	20 m.	36,8	Bewegt sich ziemlich ungeschickt.
5 h.	30 m.	36,3	
5 h.	40 m.	36,0	Es läuft breitbeinig, mit eingeknickten Hinterextremitäten.
5 h.	50 m.	35,5	Thier zittert, dabei halb schnurrend, halb schreiend.
6 h.	— m.	35,65	Thier athmet beschleunigt und oberflächlich; scheint sich sehr schwach zu fühlen; von Zeit zu Zeit ein Schrei, bald dem Röcheln, bald dem Schnurren ähnlich.
6 h.	10 m.	35,7	
6 h.	20 m.	35,8	Bewegt sich mit steifem Hintertheil vorwärts, reichlich dünnflüssigen Koth entleerend.
6 h.	30 m.	35,45	
6 h.	40 m.	35,4	
6 h.	50 m.	35,25	
7 h.	— m.	35,15	Katze röchelt eigenthümlich.
7 h.	10 m.	35,15	
7 h.	20 m.	35,15	Athmet oberflächlich und frequent.
7 h.	35 m.	35,5	
7 h.	40 m.	—	Kollern im Leibe, dünne schleimige Darmentleerungen.
7 h.	50 m.	35,5	
8 h.	— m.	35,55	
8 h.	15 m.	35,6	
8 h.	30 m.	35,65	Katze röchelt noch fortwährend.
8 h.	45 m.	35,65	Thier ist noch sehr matt und ganz schlaff.
8 h.	30 m.	35,7	Temperatur am nächsten Morgen; später jedoch wieder genesen.

5. Hund, 4240 g schwer.

8 h.	45 m.	38,2	
9 h.	— m.	38,4	
9 h.	15 m.	38,7	
9 h.	30 m.	38,9	
9 h.	50 m.	38,7	
10 h.	10 m.	—	Injection von 120 mg salzsaurem Laudanin in wässriger Lösung.

10 h. 25 m.	38,5	Das Thier zittert heftig, speichelt, lässt eine Menge dünnflüssigen Koth. Wirft sich, wie erschreckend, bald nach der einen, bald nach der anderen Seite, bald nach vorn über, indem es die Beine vom Körper streckt; bekommt heftige Schüttelkrämpfe. Mydriasis.
10 h. 35 m.	39,7	Athmung jagend und keuchend; sobald sie wieder ruhiger und weniger hörbar wird, tritt plötzlich ein Zusammenzucken des ganzen Körpers ein, und heftige clonische Krämpfe beginnen; dabei röchelt das Thier und schnalzt mit der Zunge.
10 h. 45 m.	40,4	Hetzende Athmung, wenige Secunden dauerndes Zusammenschrecken des Thieres, heftige Schüttelkrämpfe; es streckt alle Viere von sich.
10 h. 55 m.	40,6	
11 h. 5 m.	40,85	Thier liegt schwer keuchend auf einer Seite; manchmal setzt die Athmung aus.
11 h. 15 m.	41,05	Künstliche Athmung. Injection von 15 ccm Chloralhydratlösung (15 Proc.).
11 h. 25 m.	41,3	
11 h. 35 m.	41,6	
11 h. 37 m.	41,7	Exitus letalis.

Auf Grund obiger Versuche wird Niemand anstehen, das Laudanin als temperaturerniedrigendes Agens zu erklären, sowohl beim Kaninchen wie bei der Katze, nicht aber beim Hunde, wo eine Steigerung um fast 3 Grad eintritt, die wohl schwerlich nur als Folge der Krämpfe angesehen werden darf.

Dagegen fällt bei Kaninchen die Temperatur um 1,5 bis 2°, bei der Katze sogar um 2,5°. Selbst die heftigsten Krämpfe sind nicht im Stande, eine wenn auch nur vorübergehende Erhöhung der Körpertemperatur zu veranlassen, sondern dieselbe sinkt stetig herab, und die Depression dauert lange Zeit an.

Falck jun. hat bei seinen Versuchen vielfach zu grosse Dosen angewendet, an denen die Thiere zu schnell zu Grunde gingen. Immerhin hat er bisweilen die Temperatursenkung beobachtet, aber mit derselben nichts Rechtes anzufangen gewusst. Die Temperatursteigerung am Hunde hat er durchaus richtig angegeben.[1])

c) Versuche mit Laudanosin.

1. Weibliches Meerschweinchen, 510 g schwer.

12 h. 10 m.	38,4
12 h. 15 m.	38,3

1) Vgl. Brandt, Ueber Laudanin. Diss. Kiel 1894 (nach Virchow-Hirsch's Jahresber. 1894. Bd. I. S. 417).

12 h.	20 m.	38,25		
12 h.	25 m.	38,2		
12 h.	26 m.	—	Injection von 27 mg salzsaurem Laudanosin in wässriger Lösung.	
12 h.	32 m.	37,4		
12 h.	36 m.	36,7		
12 h.	40 m.	36,8		
12 h.	42 m.	—	Zuckungen.	
12 h.	45 m.	36,9		
12 h.	50 m.	—	Stärkere Muskelzuckungen.	
12 h.	51 m.	37,1		
12 h.	52 m.	—	Darmentleerungen.	
12 h.	55 m.	37,25	Stärkere Krämpfe.	
12 h.	59 m.	37,1	Immer dazwischen Krampfanfälle, theils spontan theils reflectorisch.	
1 h.	5 m.	36,9		
1 h.	30 m.	36,55		
1 h.	40 m.	36,2	Unterbrechung der Beobachtung.	
4 h.	40 m.	31,7	Thier starb im Verlaufe des nächsten Tages.	

2. Männliches Meerschweinchen, 430 g schwer.

9 h.	10 m.	38,4	
9 h.	20 m.	38,7	
9 h.	30 m.	38,9	
9 h.	40 m.	39,35	
9 h.	50 m.	39,25	
10 h.	— m.	39,35	
10 h.	10 m.	39,35	
10 h.	20 m.	39,3	
10 h.	32 m.	—	Injection von 25 mg Laudanosin. muriat.
10 h.	37 m.	39,2	Thier bekommt heftige Krämpfe.
10 h.	43 m.	37,8	Liegt auf einer Seite.
10 h.	45 m.	—	Exitus letalis.

3. Weibliches Meerschweinchen, 342 g.

5 h.	50 m.	37,0	
6 h.	— m.	36,4	
6 h.	10 m.	36,4	
6 h.	20 m.	36,4	
6 h.	30 m.	36,6	
6 h.	40 m.	36,7	
6 h.	42 m.	—	Injection von 17 mg salzsaurem Laudanosin in wässriger Lösung.
6 h.	45 m.	—	Thier unruhig; Herzthätigkeit beschleunigt.
6 h.	49 m.	36,9	Reflectorische Krämpfe.
6 h.	51 m.	—	Wieder heftige reflectorische Schüttelkrämpfe.
6 h.	56 m.	37,1	Thier lässt Urin; heftige spontane Krämpfe; Zähneknirschen.

6 h. 59 m.	—	Thier extendirt die Extremitäten und rutscht in Krämpfen über den Tisch lang; Opisthotonus.
7 h. 5 m.	36,75	
7 h. 10 m.	35,8	Thier liegt ruhig auf dem Tisch.
7 h. 17 m.	34,8	
7 h. 23 m.	34,5	
7 h. 30 m.	34,4	
7 h. 32 m.	—	Thier bekommt wieder reflectorische Krämpfe.
7 h. 35 m.	34,3	
7 h. 45 m.	34,3	
7 h. 55 m.	34,3	Wenig reflectorische Krämpfe.
8 h. 5 m.	34,5	Erneute Krämpfe; Darmentleerungen.
8 h. 15 m.	34,75	
8 h. 25 m.	34,9	Thier zittert noch etwas.
8 h. 35 m.	35,45	
8 h. 45 m.	35,9	Zustand geht in Genesung über.

4. Weibliches Meerschweinchen, 685 g schwer.

5 h. 45 m.	38,7	Die nach 1 stündiger 7 maliger Messung gewonnene mittlere Temperatur.
5 h. 50 m.	—	Injection von 25 mg salzsaurem Laudanosin.
5 h. 52 m.	—	Thier zittert etwas.
5 h. 59 m.	38,6	Knirscht mit den Zähnen.
6 h. — m.	—	Reflectorische Krämpfe clonischer Art; Herzthätigkeit, Athmung frequent.
6 h. 9 m.	38,8	Erneute reflector. Krämpfe.
6 h. 10 m.	—	Thier lässt ziemlich trüben Urin; krampft spontan.
6 h. 20 m.	38,2	Messen erschwert, indem der Anus krampfhaft geschlossen ist.
6 h. 28 m.	37,8	
6 h. 38 m.	—	Messen unmöglich, da Thier sich sehr sträubt.
6 h. 40 m.	—	Plötzlicher Collaps; leiser Herzschlag.
6 h. 45 m.	35,1	Exitus letalis (postmortale Temp.).

Die Section ergab: Spontane Blutung in die Bauchhöhle bei intactem Darm und sehr schlaffem Herzen.

Zwei weitere Versuche mit diesem höchst kostspieligen Alkaloide verliefen resultatlos, da die Thiere kurz nach der Injection trotz mässiger Krämpfe ihren Sphincter ani so contrahirten, dass ein Messen unmöglich war; ohne dass die Dosis zu hoch gewesen wäre, trat bald Collaps und Exitus ein.

Sämmtliche Versuche lassen deutlich einen Temperaturabfall beim Meerschweinchen erkennen: im ersten Wirkungsstadium, wo die Krämpfe sehr heftig sind und rasch hinter einander erfolgen, ist wohl eine Temperaturschwankung, aber keine sonderliche Abnahme ersichtlich. Im zweiten Stadium dagegen, wo sich das Thier, von

den Krämpfen erschöpft, ziemlich ruhig befindet und nur ab und zu reflectorische Krampfanfälle bekommt, finden wir einen sehr beträchtlichen Temperaturabfall. Im ersten Versuche wurde die Beobachtung abgebrochen, als die Temperatur um 2° gefallen war, aber 3 Stunden später ergab die Messung zu nicht geringem Erstaunen ein weiteres Minus von 4,5°. Im 3. Versuche trat während der ersten 23 Minuten keine wesentliche Veränderung ein, dann folgte plötzlicher Abfall, so dass innerhalb 25 Minuten ein Minus von 2,3° erreicht war.

Auf weitere Versuche mit dem Laudanosin musste ich der Kosten wegen verzichten; nach Falck jun. wirkt es in kleinen Dosen blutdrucksteigernd und pulsbeschleunigend durch Reizung von Medullarcentren, in grösseren Gaben dagegen direct herzschwächend. Nach Wortmann[1]) werden Kaninchen durch 0,07—0,08 Laudanosin pro Kilogramm unter heftigen clonischen und tetanischen Krämpfen getödtet.

d) Versuche mit Cryptopin.

1. Männliches Kaninchen, 1900 g.

11 h. 25 m.	39,2	
11 h. 50 m.	39,35	
12 h. 5 m.	39,5	
12 h. 15 m.	39,5	
12 h. 22 m.	—	Injection von 10 mg salzsaurem Cryptopin in wässeriger Lösung.
12 h. 32 m.	39,7	
12 h. 42 m.	39,9	Thier ist etwas unruhig.
12 h. 54 m.	39,7	
1 h. 4 m.	39,9	
1 h. 22 m.	39,7	
1 h. 35 m.	39,85	
2 h. 5 m.	39,85	
2 h. 37 m.	39,8	
3 h. 40 m.	39,7	
4 h. 10 m.	39,75	

2. Männliches Kaninchen, 1810 g schwer.

10 h. 25 m.	38,55	
10 h. 40 m.	38,85	
10 h. 58 m.	38,8	
11 h. 8 m.	38,8	
11 h. 20 m.	38,75	
11 h. 22 m.	—	Injection von 25 mg salzsaurem Cryptopin in wässeriger Lösung.
11 h. 25 m.	—	Thier wird unruhig, athmet schneller.

1) Wortmann 1874 (vgl. Virchow-Hirsch's Jahresber. 1876. Bd. I. S. 443).

11 h.	32 m.	39,1	
11 h.	36 m.	—	Thier zittert, wird unruhiger, bewegt sich ungeschickt fort.
11 h.	45 m.	39,25	
11 h.	57 m.	39,2	Thier krampft mit den Hinterextremitäten; macht Kaubewegungen.
12 h.	10 m.	39,15	Beim Hüpfen extendirt es die hinteren Extremitäten, kann sie aber schwer beugen.
12 h.	25 m.	39,05	
12 h.	40 m.	39,05	
12 h.	55 m.	39,1	
1 h.	20 m.	39,1	
1 h.	47 m.	39,2	
2 h.	22 m.	39,35	
2 h.	53 m.	39,35	
3 h.	18 m.	39,4	
3 h.	49 m.	39,45	Thier lässt reichlich Urin. Genesung.

3. Männliches Kaninchen, 1900 g schwer.

9 h.	23 m.	39,0	
9 h.	35 m.	39,0	
9 h.	45 m.	38,8	
10 h.	— m.	39,0	
10 h.	2 m.	—	Injection von 50 mg salzsaurem Cryptopin in wässeriger Lösung.
10 h.	10 m.	39,05	
10 h.	22 m.	38,4	
10 h.	32 m.	38,35	Thier bewegt sich ungeschickt, macht Kaubewegungen.
10 h.	42 m.	38,5	
10 h.	52 m.	38,5	Thier athmet sehr angestrengt und langsam, bekommt Krämpfe mehr tonischer Art.
10 h.	57 m.	38,4	
11 h.	6 m.	38,5	
11 h.	17 m.	38,5	Tonische Krämpfe.
11 h.	30 m.	38,7	
11 h.	45 m.	39,15	
11 h.	58 m.	39,05	
12 h.	15 m.	39,3	
12 h.	30 m.	39,1	Thier genesen.

4. Männliches Kaninchen, 2390 g schwer.

9 h.	45 m.	39,6
9 h.	53 m.	39,55
10 h.	2 m.	39,7
10 h.	10 m.	39,7
10 h.	16 m.	39,75
10 h.	25 m.	39,8

10 h. 34 m.	39,5	
10 h. 45 m.	39,5	
10 h. 48 m.	—	Injection von 80 mg salzsaurem Cryptopin in wässriger Lösung.
10 h. 54 m.	39,5	
10 h. 55 m.	—	Thier zittert, Respiration und Herzthätigkeit beschleunigt.
11 h. — m.	39,4	Thier unruhig, Zuckungen um den Mund.
11 h. 5 m.	39,2	Athmung hetzend und oberflächlich.
11 h. 11 m.	39,0	
11 h. 17 m.	39,2	Thier bekommt reflectorische Krämpfe.
11 h. 24 m.	38,7	
11 h. 30 m.	38,6	
11 h. 37 m.	38,4	
11 h. 45 m.	38,25	
11 h. 51 m.	38,0	
11 h. 59 m.	38,1	
12 h. 3 m.	38,0	
12 h. 13 m.	37,7	Thier bekommt reflectorische Krämpfe.
12 h. 20 m.	37,5	
12 h. 30 m.	37,8	
12 h. 40 m.	38,1	Reflectorische Krämpfe.
12 h. 50 m.	38,0	
1 h. — m.	38,1	
1 h. 10 m.	38,3	Genesung.

5. Männliche Katze, 2290 g schwer.

11 h. 35 m.	37,9	Mittlere, durch 1/2 stünd. Messen erreichte Durchschnittstemperatur.
11 h. 40 m.	—	Injection von 35 mg Cryptopin. muriat. in wässriger Lösung.
11 h. 52 m.	38,5	
12 h. 8 m.	39,35	Thier geht mit gestreckten Hinterextremitäten ungeschickt.
12 h. 20 m.	39,35	
12 h. 33 m.	39,5	Krampft etwas reflectorisch.
12 h. 45 m.	39,5	
12 h. 58 m.	39,5	
1 h. 10 m.	39,4	
1 h. 23 m.	39,2	
1 h. 35 m.	39,4	
1 h. 50 m.	39,65	
2 h. 5 m.	39,75	Thier frisst. Genesen.

Die Versuche ergeben hier zwar theilweise eine deutliche, aber doch von gewissen Bedingungen abhängige Temperaturerniedrigung. Die Höhe der Dosis scheint nicht ohne Einfluss auf diese Wirkung zu sein: ganz kleine Gaben (5—14 mg pro Kilo) bringen beim

Kaninchen eher eine gewisse Steigerung hervor (bis zu 0,5°), eine mittlere (26 mg pro Kilo) bewirkt etwa einen ebenso unbedeutenden Abfall, während eine noch höhere (33 mg pro Kilo) eine Abnahme um 2° erzeugt. Bei der Katze steigert eine Dosis von 1,5 mg pro Kilo die Temperatur sogar um 2°.

Noch grössere Gaben, als die von uns gereichten, wirken nach Munk[1]) u. A. tödtlich durch Lähmung der Athmung, der Rückenmarkscentren und schliesslich auch des Herzens.

Ein Vergleich unserer mit den vier Opiumalkaloiden angestellten Versuche lehrt einmal, dass das stärkste Krampfgift unter ihnen, das Thebaïn, sich gegenüber der Temperatur der warmblütigen Thiere am indifferentesten verhält. Bei den drei übrigen ist zwar eine temperaturerniedrigende Wirkung unverkennbar, aber sie tritt bei den Opiumalkaloiden nicht so einheitlich und scharf hervor, wie bei den eigentlichen Krampfgiften, namentlich dem Santonin und Pikrotoxin. Was sich etwa daraus für das Zustandekommen jener Wirkung folgern lässt, soll unten noch näher dargelegt werden.

II. Versuche mit dem Coriamyrtin.[2])

1. Weibliches Kaninchen, 2240 g schwer.

6 h.	— m.	39,6	Mittlere Durchschnittstemperatur.
6 h.	4 m.	—	Injection von $^1/_2$ mg Coriamyrtin in wässriger Lösung.
6 h.	10 m.	39,35	
6 h.	12 m.	—	Thier unruhig, streckt Vorderextremitäten nach vorn.
6 h.	20 m.	39,55	
6 h.	40 m.	39,55	
6 h.	45 m.	—	Injection von $^1/_2$ mg Coriamyrtin in wässr. Lösung.
6 h.	47 m.	—	Thier unruhig, stösst wiederholt die Vorderextremitäten nach vorn; grosser Bewegungsdrang.
6 h.	55 m.	39,2	
7 h.	10 m.	38,8	
7 h.	16 m.	—	Das Thier streckt wiederholt beide Vorderpfoten nach vorn; dabei liegt es auf dem Bauche und und ist sehr schreckhaft.
7 h.	30 m.	38,9	
7 h.	45 m.	39,0	
8 h.	— m.	39,15	Thier lässt Harn.
8 h.	10 m.	39,2	Harnt reichlich.
8 h.	30 m.	39,3	Genesung.
9 h.	— m.	39,4	

1) Vgl. Virchow-Hirsch's Jahresber. 1873. Bd. I. S. 398.

2) Das überaus wirksame Präparat verdankt das Pharmakologische Institut der Güte des Herrn Prof. Schmiedeberg in Strassburg.

2. Weibliches Meerschweinchen, 410 g schwer.

5 h.	5 m.	38,0	Mittlere Durchschnittstemperatur.
5 h.	7 m.	—	Injection von 1 mg Coriamyrtin in wässr. Lösung.
5 h.	10 m.	37,3	Clonische Krämpfe.
5 h.	15 m.	37,5	
5 h.	17 m.	37,5	Thier fletscht die Zähne, liegt auf einer Seite heftig krampfend.
5 h.	25 m.	36,7	
5 h.	35 m.		Exitus letalis.

3. Weibliches Kaninchen, 2240 g schwer.

10 h.	10 m.	39,3	Mittlere Durchschnittstemperatur.
10 h.	15 m.	—	Injection von 1 mg Coriamyrtin in wässr. Lösung.
10 h.	23 m.	39,3	Thier unruhig, athmet frequenter.
10 h.	30 m.	39,05	Thier liegt auf dem Bauche, athmet oberflächlich und frequent.
10 h.	40 m.	38,7	
10 h.	45 m.	—	Das Thier zittert und neigt plötzlich seinen Kopf krampfhaft zur Seite, einen Halbkreis mit demselben beschreibend.
10 h.	46 m.	—	Thier schiebt mehrmals die Vorderextremitäten nach vorn und speichelt etwas.
10 h.	50 m.	38,3	
11 h.	— m.	38,1	
11 h.	10 m.	38,25	
11 h.	20 m.	38,3	
11 h.	30 m.	38,7	Zustand geht in Genesung über.
11 h.	50 m.	39,1	Thier in normal. Zustande, lässt reichlich Urin.
12 h.	5 m.	39,1	

4. Weibliches Kaninchen, 2090 g schwer.

11 h.	45 m.	39,6	Mittlere Durchschnittstemperatur.
11 h.	55 m.	—	Injection von 1 $1/2$ mg Coriamyrtin in wässr. Lösung.
12 h.	— m.	39,7	
12 h.	10 m.	39,5	Thier athmet frequenter, bewegt zuckend die Oberlippe, speichelt mässig.
12 h.	20 m.	38,7	Heftige clonische Krämpfe, die hinteren Extremitäten verharren in tonischem Krampf.
12 h.	24 m.	39,4	Starke Salivation.
12 h.	28 m.	39,25	Thier, auf einer Seite liegend, athmet oberflächlich und frequent.
12 h.	38 m.	39,3	
12 h.	45 m.	38,7	
12 h.	53 m.	38,65	
1 h.	5 m.	38,55	
1 h.	20 m.	39,1	Thier krampft beim Anfassen heftig; ist sehr schreckhaft und schwach.
1 h.	30 m.	39,5	
1 h.	45 m.	39,6	Frisst, erholt sich wieder.

5. Weibliche **Katze**, 2110 g.

5 h. 20 m.	38,85	Mittlere Durchschnittstemperatur.
5 h. 25 m.	—	Injection von 1/2 mg Coriamyrtin in wässr. Lösung.
5 h. 45 m.	38,7	
5 h. 48 m.	—	Tonische Krämpfe; Athmung beschleunigt, Thier liegt auf einer Seite; starke Dyspnoe; Sensibilität herabgesetzt.
6 h. — m.	37,95	Thier bekommt direct nach dem Messen heftige tonische Krämpfe, so dass es ganz starr ausgestreckt ist; Salivation.
6 h. 3 m.	—	Heftige tonische und clonische Krämpfe.
6 h. 10 m.	37,45	Nach dem Messen bekommt das Thier wieder heftige tonische und clonische Krämpfe; Zähneknirschen; Athmung sistirt; Scheintodt; künstliche Athmung eingeleitet; nach 3 Minuten kommt das Thier wieder zu sich.
6 h. 15 m.	37,3	Abermals heftige Krämpfe; colossale Salivation; das Thier scheint jeden Augenblick enden zu wollen; es liegt apathisch auf einer Seite, die Extremitäten sind krampfhaft vom Leibe gestreckt.
6 h. 25 m.	37,25	Neuer Krampfanfall, wobei Athmung aufhört und künstliche eingeleitet wird. Thier erholt sich wieder.
6 h. 30 m.	—	Erneute Krämpfe u. s. w.
6 h. 35 m.	36,75	
6 h. 48 m.	36,15	Thier macht während der Krämpfe Schwimmbewegungen, liegt auf der Seite.
6 h. 55 m.	36,0	Heftige Krämpfe, Schwimmbewegungen.
7 h. — m.	35,85	Tonische und clonische Krämpfe; Athmung sistirt. Der Anfall, 1 Minute dauernd, ergreift den ganzen Rumpf, geht in die Extremitäten über, endet im Nacken, wobei das Thier den Kopf
7 h. 1 m.	—	stark nach rückwärts beugt. Dann beginnt eine beschleunigte Athmung laut hörbar, bis nach
7 h. 6 m.	—	5 Minuten der neue Anfall eintritt.
7 h. 10 m.	35,85	
7 h. 17 m.	—	Nachdem wieder heftige Krämpfe nach dem Messen eingetreten sind, wird erfolglos künstliche Athmung gemacht. Exitus.
7 h. 20 m.	—	

Section: Lungen stark hypostatisch, mit hämorrhagischen Infarcten. Herz: Ventrikel stark mit Blut gefüllt.

6. **Hund**, 3390 g.

12 h. 55 m.	37,5	Mittlere Durchschnittstemperatur.
12 h. 58 m.	—	Injection von 1/2 mg Coriamyrtin in wässr. Lösung.
1 h. 5 m.	38,2	Thier unruhig, zittert heftig.
1 h. 12 m.	38,6	

1 h.	22 m.	38,7	
1 h.	30 m.	—	Krampft mit den hinteren Extremitäten.
1 h.	35 m.	38,7	
1 h.	45 m.	38,7	Thier macht sehr ermatteten Eindruck, liegt auf dem Bauche.
1 h.	55 m.	38,5	Thier frisst; genesen.

7. Hund, 3390 g.

10 h.	9 m.	38,3	Mittlere Durchschnittstemperatur.
10 h.	13 m.	—	Injection von 1 mg Coriamyrtin in wässr. Lösung.
10 h.	25 m.	38,6	
10 h.	40 m.	39,05	Thier deprimirt, hat heftigen Schüttelfrost.
10 h.	55 m.	39,15	Zittert noch heftig.
11 h.	10 m.	39,05	
11 h.	25 m.	38,8	Zittert noch etwas.
11 h.	40 m.	38,5	Frisst.
11 h.	55 m.	38,3	Offenbar genesen.

Alle diese Versuche zeigen deutlich, dass das Coriamyrtin ebenfalls als ein temperaturerniedrigendes Agens angesehen werden muss. Am auffallendsten tritt diese Wirkung an der Katze hervor (kaum $^1/_4$ mg pro Kilo tödtlich!), wo die Eigenwärme des Thieres um 3° vermindert wurde. Am Hunde indess war wiederum eine wenn auch nicht bedeutende Steigerung der Temperatur zu constatiren ($^1/_3$ mg pro Kilo nicht tödtlich).

Die Ergebnisse sind den von Hochheim, wie von Kossa mit Pikrotoxin gewonnenen sehr ähnlich: auch beim Pikrotoxin liess der an der Katze vorgenommene Versuch den stärksten Temperaturabfall erkennen. Nur ist das Coriamyrtin ein noch heftigeres Gift, als das Pikrotoxin, es wirkt stärker und schneller. Die Einzelheiten der Wirkung sind durch die Angaben von Schmiedeberg[1]) und Perrier[2]), sowie durch die Arbeit von Koeppen[3]) zur Genüge bekannt, doch haben die Verhältnisse der Temperatur dabei keine Berücksichtigung gefunden. Dass das Coriamyrtin gleich dem Pikrotoxin in erster Linie Centren im verlängerten Mark und jedenfalls auch im Gehirn erregt, unterliegt keinem Zweifel.

III. Versuche mit dem „Cornutin".[4])

1. Männliche Katze, 2290 g.

4 h.	30 m.	38,25
4 h.	40 m.	38,3

1) Arzneimittellehre. 3. Aufl. 1893. S. 166.
2) Archiv. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. IV. 1875. S. 204.
3) Ebenda. Bd. XXIX. 1892. S. 327.
4) Im Handel existiren vielfach völlig unwirksame Präparate, die keinen basischen Charakter zeigen. Wir erhielten schliesslich eine sterilisirte Lösung des „Cornutins" von Gehe & Co.

4 h. 50 m.	38,35	
4 h. 58 m.	38,4	
5 h. — m.	—	Injection von 5 mg Cornutin. citricum in sterilisirter Lösung.
5 h. 8 m.	38,8	
5 h. 15 m.	39,2	Thier macht Leckbewegungen, schreit, erbricht.
5 h. 25 m.	39,15	
5 h. 35 m.	39,1	
5 h. 45 m.	38,9	
5 h. 55 m.	38,6	
6 h. 5 m.	38,4	
6 h. 15 m.	38,4	
6 h. 30 m.	38,4	
6 h. 45 m.	38,35	Genesung.

2. Hund, 3390 g schwer.

2 h. 55 m.	39,27	
3 h. 5 m.	39,4	
3 h. 15 m.	39,5	
3 h. 25 m.	39,5	
3 h. 34 m.	—	Injection von 15 mg Cornut. citr. in sterilisirter Lösung.
3 h. 45 m.	39,8	Thier sehr aufgeregt, macht Leckbewegungen; offenbar Nausea.
3 h. 47 m.	—	Das Thier erbricht.
3 h. 52 m.	39,7	Extendirt zitternd die hinteren Extremitäten; macht sehr deprimirten Eindruck; neue Leckbewegungen; Zittern am ganzen Körper.
4 h. 7 m.	39,6	Thier stöhnt und zittert sehr.
4 h. 17 m.	39,4	Extendirt die hinteren Extremitäten.
4 h. 30 m.	39,3	Knickt kraftlos ein.
4 h. 50 m.	39,1	
5 h. 10 m.	39,25	Thier zittert noch etwas.
5 h. 30 m.	39,3	
5 h. 55 m.	39,4	Thier frisst. Genesung.

3. Katze, 2290 g.

3 h. 20 m.	38,3	
3 h. 40 m.	38,6	
4 h. 5 m.	38,8	
4 h. 20 m.	38,6	
4 h. 30 m.	—	Injection von 15 mg Cornut. citr. in sterilisirter Lösung.
4 h. 35 m.	—	Thier schreit, macht Leckbewegungen, erbricht
4 h. 40 m.	39,1	
5 h. 5 m.	39,1	
5 h. 20 m.	39,1	
5 h. 35 m.	38,9	

5 h. 50 m.	38,95	
6 h. 5 m.	38,8	
6 h. 20 m.	38,75	
6 h. 35 m.	38,6	
6 h. 50 m.	38,4	Genesung.

4. **Meerschweinchen**, 310 g.

3 h. 35 m.	38,4	
3 h. 47 m.	38,4	
3 h. 59 m.	38,6	
4 h. 10 m.	38,7	
4 h. 25 m.	38,9	
4 h. 40 m.	—	Injection von $1^1/_2$ ccm Aqu. dest.
4 h. 50 m.	38,9	
5 h. 5 m.	38,9	
5 h. 10 m.	—	Injection von 5 mg Cornut. citr. in sterilisirter Lösung.
5 h. 17 m.	39,1	Thier macht Kaubewegungen und zittert; es bewegt sich ungeschickt vorwärts.
5 h. 30 m.	39,0	Es extendirt die hinteren Extremitäten und krampft mit den vorderen nur kurze Zeit.
5 h. 40 m.	—	Injection von 5 mg Cornut. citr. in sterilisirter Lösung.
5 h. 52 m.	—	Thier krampft reflectorisch; bewegt sich sehr ungeschickt vorwärts, indem es die hinteren Extremitäten extendirt und so nachschleppt.
6 h. 5 m.	38,8	
6 h. 20 m.	38,8	
6 h. 32 m.	38,8	
6 h. 45 m.	38,8	Thier noch sehr schreckhaft.
7 h. — m.	38,4	
7 h. 10 m.	38,4	Genesen.

Die Resultate obiger Versuche mit „Cornutin" zu deuten, ist nicht so ganz leicht: bei den meisten ist eine kleine Temperatursteigerung nicht abzuleugnen. Bei der Katze scheint sie verhältnissmässig noch am höchsten (0,5—0,8°) und erreicht während der Nausea ihren Höhepunkt, um nach erfolgtem Brechacte schnell auf die Norm herabzusinken; beim Hund und Meerschweinchen lassen sich Veränderungen der Temperatur kaum beobachten, und es liegt die Schlussfolgerung nahe, dass sich das Cornutin in betreff der Körpertemperatur der Warmblüter indifferent verhält.

Da indess das Präparat wohl schwerlich als chemisch rein bezeichnet werden kann, so muss man mit den Schlüssen vorsichtig sein: das Gehe'sche Präparat ist zwar nicht unwirksam, aber gerade die krampferregende Wirkung war doch in allen Versuchen nicht sehr stark ausgesprochen, vielmehr erschien das Mittel mehr als ein mus-

kelschwächendes Nauseosum und Emeticum. Es wird daher auch nach dieser Richtung hin noch einer eingehenderen Erforschung der basischen Mutterkorngifte bedürfen.[1])

IV. Versuche mit dem Cocaïn.

1. Männliches Kaninchen, 1890 g schwer.

9 h. 10 m.	39,3	
9 h. 20 m.	39,2	
9 h. 30 m.	39,2	
9 h. 34 m.	—	Injection von 60 mg Cocaïn. muriat. in wässriger Lösung.
9 h. 36 m.	—	Thier unruhig, läuft hin und her.
9 h. 40 m.	39,4	Es athmet frequent und oberflächlich, zittert etwas, Pupillen weit, Puls frequent.
9 h. 50 m.	39,3	
10 h. — m.	39,2	Thier liegt ermattet auf dem Bauche.
10 h. 10 m.	—	Thier lässt reichlich Urin.
10 h. 20 m.	39,1	
10 h. 30 m.	39,1	
10 h. 40 m.	39,2	Genesung.

2. Männliches Kaninchen, 1810 g schwer.

12 h. 35 m.	38,4	
12 h. 45 m.	38,5	
12 h. 55 m.	38,2	
1 h. 5 m.	38,4	
1 h. 10 m.	—	Injection von 100 mg Cocaïn. muriat. in wässriger Lösung.
1 h. 15 m.	38,3	Thier unruhig, athmet oberflächlich und frequent.
1 h. 25 m.	38,3	Thier bewegt sich ungeschickt vorwärts, dabei mit den Extremitäten krampfend.
1 h. 35 m.	38,3	Thier zittert heftig; Pupillen weit, macht deprimirten, schläfrigen Eindruck.
1 h. 40 m.	—	Thier lässt reichlich Urin; sieht nicht mehr so matt aus, läuft wieder umher.
1 h. 45 m.	38,6	
1 h. 55 m.	38,9	
2 h. 5 m.	38,9	Thier zittert noch sehr.
2 h. 15 m.	39,1	
2 h. 25 m.	39,3	
2 h. 35 m.	39,0	
2 h. 45 m.	38,9	Zittert noch etwas.
2 h. 55 m.	38,9	
3 h. — m.	38,9	
3 h. 10 m.	38,9	
3 h. 20 m.	39,0	Genesen.

1) Ueber „Cornutin", vgl. die Arbeiten von Kobert, der zuerst mit diesem Namen basische Bestandtheile des Mutterkornes von giftiger Wirkung bezeichnete, sowie Grünfeld, Pharmaceut. Post. 1892.

3. Männliches Kaninchen, 1890 g schwer.

10 h. 58 m.	39,7	
11 h. 12 m.	39,65	
11 h. 24 m.	39,6	
11 h. 34 m.	39,6	
11 h. 40 m.	—	Injection von 120 mg Cocaïn. muriat. in wässriger Lösung.
11 h. 45 m.	40,05	Thier zittert, Athmung oberflächlich und frequent, Pupillen weit.
11 h. 50 m.	40,8	Thier bekommt Krämpfe, liegt schlaff auf dem Bauche, dem Exitus nahe.
11 h. 52 m.	—	Athmung fast sistirt, deshalb künstliche Athmung. Es ist ganz erschlafft.
11 h. 55 m.	—	Es wird sogleich unter kalte Douche gebracht, wo es sich sofort infolge dieser Wärmeentziehung erholt: Athmung wieder spontan, Herzschlag kräftiger.
12 h. 5 m.	39,3	Nach dem Messen bekommt das Thier wieder reflectorische Krämpfe.
12 h. 10 m.	—	Kaum ist das Thier wieder etwas erwärmt, so bekommt es einen neuen heftigen Krampfanfall, wo Athmung und Herzschlag auszusetzen drohen. Douche. Sofort läuft das Thier wieder umher.
12 h. 15 m.	38,5	Es fühlt sich schon wieder heiss an. Nach dem Messen wieder reflectorische Krämpfe.
12 h. 25 m.	38,9	Wieder reflectorische Krämpfe; zittert.
12 h. 35 m.	—	Thier lässt Urin und ziemlich dünnflüssigen Koth, welch letzteres für die Einwirkung des Cocaïns auf die Darmbewegungen spricht. Darmmucosa entzündlich gereizt, da das Thier bei jeder Thermometereinführung stöhnt.
12 h. 45 m.	39,0	Genesung.

4. Männliches Kaninchen, 1400 g schwer.

4 h. 45 m.	39,2	
4 h. 55 m.	39,1	
5 h. 5 m.	38,9	
5 h. 15 m.	38,85	
5 h. 25 m.	38,7	
5 h. 35 m.	38,6	
5 h. 45 m.	—	Injection von 100 mg Cocaïn. muriat. in wässriger Lösung.
5 h. 47 m.	—	Athmung frequent, oberflächlich. Das Thier zittert etwas: stöhnt, bekommt reflectorische Krämpfe, doch nur kurze Zeit.
5 h. 50 m.	38,6	Herzthätigkeit beschleunigt.
6 h. — m.	38,7	Ungeschickte Fortbewegung.
6 h. 4 m.	—	Injection von 10 mg Cocaïn. muriat.

6 h. 10 m.	38,6	Thier nickt fortwährend mit dem Kopf.
6 h. 15 m.	39,2	Thier streckt alle Viere von sich, kann sich nicht mehr aufrecht halten, liegt schlaff auf dem Bauche. Das Thier lässt Urin.
6 h. 17 m.	—	Injection von 10 mg Cocaïn. muriat.
6 h. 22 m.	—	Thier macht atactische Gehbewegungen.
6 h. 30 m.	39,2	Stöhnt bei Einführung des Thermometers.
6 h. 32 m.	—	Injection von 10 mg Cocaïn. muriat.
6 h. 39 m.	39,4	Thier kann sich nur sehr schwer bewegen, krampft etwas, sowie es sich bewegt.
6 h. 50 m.	39,4	Es stöhnt bei Einführung des Thermometers, da jedenfalls eine Reizung der Darmucosa der Kothverdünnung zugesellt ist; lässt Urin.
7 h. — m.	39,4	
7 h. 5 m.	39,6	Thier bewegt sich ganz atactisch: kann die Füsse nicht aufsetzen, da dieselben stets auseinandergleiten.
7 h. 10 m.	39,9	
7 h. 15 m.	39,8	
7 h. 22 m.	39,4	Thier ist ganz schlaff zusammengeknickt, dem Tode nahe. Douche, um den Zustand des
7 h. 27 m.	38,5	Thieres zu bessern.
7 h. 45 m.	37,9	
7 h. 55 m.	37,7	Thier hat sich so weit erholt, dass es wieder herumhüpft.
8 h. 5 m.	37,6	

5. Hund, 5880 g schwer.

11 h. 55 m.	39,3	
12 h. 5 m.	39,5	
12 h. 15 m.	39,5	
12 h. 25 m.	39,5	
12 h. 32 m.	—	Injection von 80 mg Cocaïn. muriat.
12 h. 40 m.	—	Thier zittert, Mydriasis.
12 h. 42 m.	40,2	Augenthränen, Herzthätigkeit beschleunigt, Bewegungsdrang.
12 h. 50 m.	40,8	Macht Leckbewegungen, schreit.
12 h. 55 m.	41,3	Macht uncoordinirte Bewegungen.
1 h. — m.	41,9	Lässt reichlich Urin.
1 h. 7 m.	41,9	Thier hat keuchenden Athem, wie ein abgehetztes Thier; sehr aufgeregt.
1 h. 12 m.	42,3	Thier speichelt, dreht sich in Kreisbewegungen.
1 h. 17 m.	42,2	
1 h. 22 m.	42,0	
1 h. 30 m.	41,7	Thier speichelt heftig, Nausea.
1 h. 35 m.	41,6	
1 h. 38 m.	—	Das Thier erbricht.
1 h. 45 m.	41,6	
1 h. 55 m.	41,2	

2 h. 5 m.	41,0	Thier wird besser.
2 h. 30 m.	40,5	
3 h. — m.	39,7	Thier erbricht nochmals.
3 h. 30 m.	39,5	
4 h. — m.	39,2	
4 h. 30 m.	38,9	
4 h. 50 m.	38,7	Genesung.

Die Versuche mit Cocaïn bestätigen zur Genüge, dass diesem Alkaloide in der That eine temperatursteigernde Wirkung zukommt, und zwar tritt die Wirkung direct und augenscheinlich ohne vorhergehende wesentliche Senkung der Rectaltemperatur ein. Es ist möglich, dass letzteres beim Menschen, wo anfänglich die Schweisssecretion sehr verstärkt sein kann, etwas anders ist. Beim Kaninchen steigern 32 mg pro Kilo noch nicht deutlich, wohl aber 55 mg pro Kilo (um circa 1°), beim Hunde dagegen steigern bereits 14 mg pro Kilo um fast 3°.

Die Beobachtung von Langlois und Richet[1]), wonach durch die Temperaturzunahme das Auftreten der Cocaïnkrämpfe begünstigt wird, während Wärmeentziehung dieselben sistirt, vermochte ich ebenfalls (cf. Versuch 3) zu bestätigen, Das Thier fieberte ein wenig, vielleicht infolge einer Conjunctivalerkrankung, und 63 mg Cocaïn pro Kilo bewirkten schon nach 10 Minuten heftige Krämpfe, die, in Opisthotonus übergehend, die Athmung zu sistiren drohten. Anwendung der kalten Douche sistirte die Krämpfe und brachte spontane Athmung und kräftigen Herzschlag hervor, so dass das Thier, welches verloren schien, gerettet wurde. Das kann auch für die Therapie der Cocaïnvergiftung am Menschen von Wichtigkeit sein.

Für den Erfolg einer Giftwirkung kann also die Geschwindigkeit der Molecularbewegungen der lebenden Gewebe, d. h. die Temperatur der zu vergiftenden Apparate, eine wesentliche Rolle spielen. Auf diese Thatsache hat seiner Zeit besonders Luchsinger[2]) auf Grund zahlreicher Versuche mit anderen Giften hingewiesen: die starkerwärmten Warmblüter starben immer vor den kalt gehaltenen Versuchsthieren. Der alte Kunde'sche[3]) Satz von der verschieden intensiven Wirkung des Strychins bei verschieden temperirten Fröschen, nach welchem eine Abkühlung dieser Thiere eine Steigerung, die Erwärmung eine Sistirung der Krämpfe zur Folge hat, was in gleicher

1) Compt. rend. 1888. Nr. 23 (nach Virchow-Hirsch's Jahresbericht 1888. Bd. I. S. 182.

2) Pflüger's Archiv. Bd. XXXV. S. 174.

3) Würzburger Verhandl. 1857. — Virchow's Archiv. Bd. XVIII. S. 357. 1860

Weise auch Harnack[1]) bei Versuchen mit Strychnin und H_2S an Fröschen beobachtet hat, hat sich am Warmblüter in umgekehrter Weise bestätigt: dort wird durch die Wärme das Zustandekommen der Krämpfe begünstigt, während Abkühlung sie sistirt.

NACHWORT.

Von

Erich Harnack.

Wenn man aus den von meinen Schülern Herm. Meyer, Hochheim und Zutz angestellten Versuchen über die Einwirkung der Krampfgifte auf die Temperatur das Facit ziehen soll, so ergeben sich Schlussfolgerungen, die nicht nur in pharmakologisch-toxikologischer, sondern auch in physiologischer Hinsicht einige Beachtung verdienen dürften. Ich möchte sie etwa in folgender Weise zusammenfassen:

1. Das Verhalten krampferregender Gifte gegenüber der Temperatur des Warmblüters ist ein verschiedenes bei den verschiedenen Giften und Thiergattungen, es können sehr erhebliche Abnahmen, aber auch Steigerungen der Temperatur eintreten.

2. Sind die durch das Gift nach der einen oder anderen Richtung hin bedingten Veränderungen erhebliche, so handelt es sich um selbständige Wirkungen des Giftes, nicht um Folgen der Krämpfe, die ohnehin ja nur zur Steigerung führen können. Die durch die Krämpfe allein bedingte Steigerung der absoluten Körpertemperatur hält sich jedenfalls nur in geringen Grenzen.

3. Da die Temperaturveränderung durch das Krampfgift (mag sie in Abnahme oder Steigerung bestehen) von vornherein eintritt, so kann man bei Giften wie Strychnin, Santonin, Pikrotoxin etc. unmöglich an eine primär lähmende, sondern nur an eine erregende Wirkung denken, die sich entweder auf die thermogenetischen Centren (Temperatursteigerung) oder auf die Hemmungscentren für die Wärmebildung (Temperaturabnahme) erstrecken muss. Denkbar wäre es auch, dass beide Wirkungen zugleich stattfinden, und es fragt sich dann, welches Moment das überwiegende sein wird. Das kann bei verschiedenen Thiergattungen verschieden sein.

---

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXIV. S. 156.

Wenn man beobachtet, dass die durch ein gehirnlähmendes Gift (Amylenhydrat etc.) bedingte Temperaturabnahme noch viel auffälliger wird, wenn man ausserdem ein Krampfgift in den Körper bringt (Herm. Meyer, Hochheim), so kann man doch nur schliessen, dass durch ersteres die thermogenetischen Centren gelähmt, durch letzteres die Hemmungscentren für die Wärmebildung gereizt werden. Die letzteren sind daher durch die Narkose weniger leicht lähmbar, als die ersteren.

Wenn wirklich bei strychninisirten Thieren das Cocaïn die Temperatur nicht steigert (Reichert), was mir noch fraglich ist, so kann dies wohl nur so gedeutet werden, dass das Strychnin die Hemmungscentren für die Wärmebildung erregt.

4. Da die Wärmeabgabe durch die Krampfgifte im allgemeinen verringert wird (Gefässcontraction, Blutdrucksteigerung), so kann die temperaturerniedrigende Wirkung nicht durch Veränderung der Wärmeabgabe erklärt werden.

5. Für die Deutung der temperatursteigernden Wirkung des Cocaïns erscheint eine Reizung der thermogenetischen Centren wahrscheinlicher als eine Lähmung der Hemmungscentren.

6. Unter allen Versuchsthieren, die hier in Frage kommen, ist der Hund zu Temperatursteigerungen am meisten, zu Abnahmen am wenigsten geneigt. Es scheint, dass bei diesem Thier die Hemmungscentren für die Wärmebildung eine weniger hervorragende Rolle spielen, so dass augenscheinlich die Reizung der thermogenetischen Centren durch die Krampfgifte sehr bald überwiegt, wenn man nicht zu der Hypothese greifen will, dass beim Hunde die Reizung der Hemmungscentren rascher in Lähmung übergeht.

7. Da Gifte, deren krampferregende Wirkung ausschliesslich spinalen Ursprunges ist (Thebaïn), die Temperatur unbeeinflusst lassen, so folgt daraus, dass im Rückenmark Hemmungscentren für die Wärmebildung wahrscheinlich nicht gelegen sind. Damit stimmt die von manchen Autoren gemachte Beobachtung überein, dass sich nach rascher Durchschneidung des Halsmarkes bisweilen vorübergehende Steigerungen der Rectaltemperatur (durch plötzlichen Wegfall des hemmenden Einflusses vom Gehirn aus) beobachten lassen.

8. Wäre die temperaturerniedrigende Wirkung der Krampfgifte als eine Lähmungswirkung zu deuten, so müsste erwartet werden, dass die krampferregend wirkenden Opiumalkaloide prompter und energischer temperaturerniedrigend wirkten als die specifischen Krampfgifte (Santonin, Pikrotoxin, Strychnin etc.); allein gerade das Gegentheil ist der Fall (Zutz).

Ich verkenne selbstverständlich nicht, dass die einschlägigen Fragen noch weiterer Klärung nach verschiedenen Richtungen hin bedürfen, aber die Grundlage für weitere Untersuchungen ist jetzt doch eine wesentlich günstigere, nachdem die Thatsache der temperaturerniedrigenden Wirkung der meisten Krampfgifte sicher festgestellt worden ist.

Halle, im November 1896.

XXVII.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Leipzig.

Ueber das Gift der Larven von Diamphidia locusta.

Von

R. Boehm.

Prof. Hans Schinz hat in seinem Reisewerk über Deutsch-Südwest-Afrika[1]), sowie in einer vorläufigen Mittheilung über das Pfeilgift der Kalachari-San[2]) über die Verwendung einer Käferlarve als Pfeilgift von Seiten der Buschmänner berichtet. Letzterer Publication ist auch das Resumé von Beobachtungen beigefügt, welche ich mit den mir von Prof. Schinz übergebenen Käferlarven angestellt hatte. Die an dieser Stelle von mir in Aussicht gestellten genaueren Mittheilungen über den Gegenstand folgen im Nachstehenden.

Die Ausarbeitung des experimentell-toxikologischen Theiles der Untersuchung hat auf meine Veranlassung hin Herr Dr. Franz Starcke übernommen und wird darüber in einer besonderen, der gegenwärtigen sich unmittelbar anschliessenden Abhandlung Bericht erstatten. Ich selbst möchte zuvor dasjenige in Kürze angeben, was sich auf die Eigenschaften und Isolirung des Giftes bezieht.

Das Material, welches ich in zwei Sendungen vom December 1893 und Mai 1894 von Prof. Schinz erhielt, bestand:

1. aus einer Anzahl unversehrter Coccons (Puppen),
2. einer grösseren Zahl bereits isolirter eingetrockneter Larven,
3. einigen zur vollen Entwicklung gelangten Käfern.

Die Coccons waren circa 1,5 cm lange und 1,0 cm dicke eiförmige, schwarzbraun gefärbte Gebilde. Nach Entfernung der leicht zerbrechlichen Schale kam unter dieser ein dünnes, fast durchsichtiges Häutchen zum Vorschein, in welches die Larve eingehüllt ist. Cocconschalen und Häutchen sind nach damit vorgenommenen Thier-

---

1) Deutsch-Südwest-Afrika. Forschungsreisen durch die deutschen Schutzgebiete 1884—1887. Oldenburg u. Leipzig.

2) Biologisches Centralblatt. Bd. XIV. Nr. 10. 1894. S. 337.

versuchen ebenso wie die zur vollen Entwicklung gekommenen Käfer ungiftig.

Die Larven, durchschnittlich 0,05 g schwer, waren alle durch Eintrocknen hart geworden. Die mehr oder weniger nach der Bauchseite gekrümmten Körper lassen die Segmentirung des Leibes und am Kopfende als schwarze Punkte die Fresswerkzeuge erkennen. Die hellbräunlich gefärbte Oberfläche war bei vielen Exemplaren mit einem schwefelgelben Pulver bestäubt. Die mikroskopische Untersuchung ergab, dass in diesem Falle die Larve von den Fäden eines Penicilliums durchwachsen und mit dessen Sporen bedeckt war. Solche verschimmelte Larven wurden ausgelesen und von den schimmelfreien getrennt aufbewahrt. Zweifellos wird durch die Schimmelvegetation die Wirksamkeit des Giftes, wenn nicht ganz aufgehoben, so doch sehr abgeschwächt. Ich habe mich davon durch Versuche überzeugt. Im Uebrigen behält in der trocknen Larve das Gift Jahre lang seine Wirksamkeit. Wenigstens konnte ich bis jetzt nach fast 3jähriger Aufbewahrung eines kleinen Vorrathes von Larven über Schwefelsäure im Exsiccator keine auffallende Abnahme der Giftigkeit constatiren.

Da im Ganzen nicht mehr als circa 30,0 g trockener Larven zu Gebote standen, so war eine eingehende chemische Untersuchung ausgeschlossen. Ich musste mich darauf beschränken, soweit möglich im Allgemeinen die Natur des Giftstoffes zu ermitteln.

Bei den ersten hierauf zielenden Versuchen wurden die Larven gepulvert. Wurde das Pulver mit Wasser oder physiologischer Kochsalzlösung zusammengebracht, so entstand eine unfiltrirbare Emulsion, die zwar frisch sehr giftig war, eine Isolirung des Giftes aber nicht gestattete. Die Emulsionsbildung rührt von reichlichen Fettmengen her, die im Inneren der Larve eingeschlossen sind und beim Schütteln der Emulsion mit Aether zum Theil in letzteren übergehen, wie vorauszusehen, aber nicht giftig sind.

Das Verfahren welches zur Herstellung von Lösungen des Giftes am geeignetsten ist, besteht darin, dass man die unzerkleinerten Larven in destillirtem Wasser macerirt. Sie quellen darin nach einigen Stunden stark auf, die klare Flüssigkeit nimmt hellgelbe Farbe und saure Reaction an, lässt sich sehr leicht durch Papier filtriren und enthält das in Wasser leicht lösliche Gift in reichlicher Menge. Wird die Maceration — auch in gut sterilisirten Gefässen — länger als 2 Tage fortgesetzt, oder bewahrt man die filtrirten Macerate längere Zeit auf, so trübt sich allmählich die Flüssigkeit infolge der Entwicklung von Myriaden von Kokken und anderer Mikroorganismen

und verliert dabei binnen Kurzem ihre Giftigkeit völlig. Um die Entwicklung der offenbar an der Oberfläche der Larven haftenden Keime und die dadurch unvermeidbar bedingte Zersetzung des Giftes zu verhüten, genügt es, die Macerationsflüssigkeit mit kleinen Mengen von Chloroform zu versetzen. Auf diese Weise gelingt es auch, zu Thierversuchen bestimmte Giftlösungen wenigstens einige Tage lang wirksam zu erhalten.

Um zu erfahren, wieviel Trockensubstanz bei der Maceration mit Wasser in Lösung ging, wurden in mehreren Versuchen die Macerate einer bestimmten Anzahl von Larven im Vacuum eingetrocknet und die Rückstände gewogen.

1. Die erste Maceration von 5 Larven mit 5 ccm Wasser nach 24 Stunden gab **0,0562 g** Rückstand, die zweite Maceration derselben Larven nach weiteren 5 Tagen **0,0175 g** Rückstand.

Von einer Larve vom Gewichte von 0,05 g wurden also durch 2 malige Extraction mit Wasser 0,0147 g = 29 Proc. des Larvengewichtes gelöst.

2. Bei einem zweiten analogen Versuch hinterliess
die erste Maceration von 4 Larven 0,0237 g
die zweite „ „ 4 „ 0,0182 g
also aus einer Larve 0,0104 g = 20 Proc.

Natürlich gehen nun hierbei ausser dem Gifte auch noch andere ungiftige Substanzen in Lösung. Das erste Macerat ist unter allen Umständen am reichsten an Gift, das zweite schon erheblich ärmer. Wenn man zuletzt die schon viele Tage lang mit Wasser macerirten Larven zerdrückt und dann nochmals auslaugt, erhält man immer noch, wenn auch nur schwach, so doch merklich giftige Auszüge. Durch Salzlösungen lässt sich nicht mehr Gift extrahiren als durch Wasser.

Es ergab sich ausserdem, dass die Intensität der Giftwirkung der einzelnen Larven, auch wenn sie frei von Schimmelbildungen sind, doch immer eine variable Grösse ist, was bei der Zersetzlichkeit des Giftes nicht Wunder nehmen kann.

Aus dem Gesagten erhellt, dass eine genaue Dosirung dieses Giftes nicht möglich ist. Um die Resultate einigermaassen conform und vergleichbar zu machen, wurde immer mit einer der Anzahl der Larven gleichen Anzahl von Cubikcentimetern Wasser macerirt und die Lösungen für Thierversuche stets frisch bereitet.

Man gewinnt dann eine Vorstellung von der Stärke der Giftwirkung durch folgende Zahlen:

0,5—1,0 ccm einer ersten Maceration wirkt bei Kaninchen aus-

nahmslos tödtlich. Die kleinste Menge, welche bei Kaninchen den Tod bewirkte, war 0,25 ccm.

Die bei der chemischen Untersuchung der Macerationsflüssigkeiten erhaltenen Resultate lassen sich in Folgendem zusammenfassen.

Die Flüssigkeit reagirt stets deutlich sauer und verliert diese Eigenschaft nicht durch Ausschütteln mit Aether, der sehr geringe Substanzmengen in Lösung aufnimmt. Zur Neutralisation genügen äusserst geringe Mengen von Natriumcarbonat. Die Lösung bleibt auch bei neutraler und alkalischer Reaction klar.

Beim Erwärmen trübt sich die Lösung und scheidet beim Kochen flockige Gerinnsel ab; auch durch Alkohol wird sie flockig gefällt. Sie giebt im Uebrigen alle die bekannten und hier nicht im Einzelnen anzuführenden Reactionen auf Eiweiss.

Die Wirksamkeit der Lösung wird sicher aufgehoben durch Kochen, wahrscheinlich auch durch Fällen mittels Alkohols. In zwei Versuchen fand ich sowohl den Niederschlag als auch das alkoholische Filtrat einer durch Alkohol gefällten wirksamen Lösung ganz unwirksam.

Sättigt man die wässrige, chloroformfreie Lösung mit Ammoniumsulfat, so entsteht nacht längerem Stehen eine schmutzigweisse, flockige Fällung. Dieselbe wurde auf dem Hartfilter gesammelt, gut abgesaugt, dann wieder in wenig Wasser gelöst und der Dialyse unterworfen. Auf dem Dialysator verblieb eine klare gelbliche, wiederum sauer reagirende Flüssigkeit, die sich in allen Punkten genau so verhielt wie die Ausgangsflüssigkeit und auch sehr intensiv giftig wirkte. Dieser mehrmals mit übereinstimmendem Resultate wiederholte Versuch zeigt, dass sich der Giftstoff aus wässriger Lösung durch Ammoniumsulfat aussalzen lässt.

Im Brutkasten mit gequollenen Fibrinflocken aufgestellte Lösungen liessen eine Fermentwirkung nicht nachweisen. Proben defibrinirten Blutes, mit kleinen Mengen der verdünnten Giftlösung versetzt, wurden nach kurzer Zeit lackfarben. Ihr Spectrum war das normale des Oxyhämoglobins.

Auf Grund obiger einfachen Befunde konnte ich mich bereits in meiner vorläufigen Notiz dahin äussern, dass das Larvengift zur Gruppe der Toxalbumine gehört, eine Annahme, die durch den Charakter der Wirkung eine weitere Bestätigung erhält.

XXVIII.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Leipzig.

Ueber die Wirkungen des Giftes der Larven von Diamphidia locusta (Pfeilgift der Kalachari).

Von

Dr. med. Franz Starcke.

Der Aufforderung des Herrn Prof. R. Boehm folgend, habe ich im Leipziger pharmakologischen Institut die Wirkungen des von den Buschmännern der Kalachari als Pfeilgift gebrauchten Giftes der Käferlarve von Diamphidia locusta[1]) auf verschiedene Thiere und die durch die Vergiftung in den Organen hervorgerufenen pathologischen Veränderungen genauer untersucht.

Die Giftlösung wurde durch 24stündige Maceration der Larven mit durch etwas Chloroform sterilisirtem Wasser (1 ccm Wasser auf 1 Larve) hergestellt. In der Regel kam die am stärksten wirkende erste Maceration, zuweilen da, wo es auf kleinere Dosen ankam, auch die zweite Maceration zur Verwendung.

Die Einverleibung des Giftes geschah unter aseptischen Cautelen unter die Haut, in die Peritonealhöhle oder in eine Vene.

Als Versuchsthier dienten Frösche, ein Sperling, Tauben, ein Hahn, Kaninchen, Katzen und Hunde.

Zum Zwecke der histologischen Untersuchung wurde neben der Fixirung in Alkohol und Müller'scher Flüssigkeit die in concentrirter wässriger Sublimatlösung, in Hermann'scher Lösung (Platinchlorid-Osmium-Eisessig) und die Altmann'sche Lösung (Kaliumbichromat-Osmium) bevorzugt. Zur Färbung benutzte ich bei den Sublimatpräparaten Delafield-sches Hämatoxylin und wässriges Eosin, bei den anderen das Altmann-sche Anilin-Säurefuchsingemisch mit Pikrinsäuredifferenzirung. Besonders scharfe Bilder ergab die bisher wenig angewandte Combination der Hermann'schen Fixirung mit der Altmann'schen Färbung. Zur Einbettung wurde ein Gemisch von 52 und 58° Paraffin benutzt. Die Dicke der Schnitte betrug 7,5—1,5 μ.

1) Vgl. die vorhergehende Abhandlung.

1. Verlauf und Symptome der Vergiftung.

Ich beginne mit der Schilderung des Vergiftungsbildes bei Säugethieren.

Bald nach der Injection von 0,5—1,0 ccm einer wirksamen Lösung unter die Rückenhaut, je nach der Dosengrösse früher oder später hören Kaninchen auf zu fressen, verlieren nach und nach ihre Munterkeit und bleiben, ohne dass auffallende Veränderungen der Respiration und Herzthätigkeit nachweisbar sind, ruhig und in normaler Körperhaltung in einer Ecke des Käfigs sitzen. Nach Verlauf von 4—10 Stunden findet man in der Regel eine tief blutroth gefärbte Harnentleerung vor, und die abgesetzten Faeces werden weich und zuweilen ziemlich copiös. In sehr acut ablaufenden Fällen fällt das Kaninchen, ohne dass vorher irgend ein auffallenderes Symptom sich zeigt, frühestens nach 7 Stunden auf die Seite, vermag den Kopf nicht mehr zu heben und verendet dann binnen Kurzem unter schwachen Zuckungen und allmählichem Erlöschen der Athmung. In einigen Fällen gingen dem Tode auch ausgesprochene nervöse Symptome, starke Herabsetzung der Sensibilität und 2mal heftige allgemeine Convulsionen voraus.

Mit kleinen Dosen vergiftete Kaninchen können viele Tage am Leben bleiben und sich wohl auch gelegentlich ganz von der Wirkung des Giftes wieder erholen. Die dann etwas später, oft erst am zweiten Tage bemerkbaren Symptome sind die gleichen: Aufhören der Nahrungsaufnahme, blutrother Harn und weiche Darmentleerungen. Vom 5.—4. Tage an wird dann der Harn wieder normal, und kehrt allmählich die Fresslust zurück. Trotzdem aber magern in der Folge die Thiere häufig stark ab. An der Injectionsstelle fallen in Büscheln die Haare aus, und darunter kommt dann in ziemlich weiter Ausdehnung nicht mehr verschiebbare dunkelbraune, pergamentartig eingetrocknete Haut zum Vorschein. In einem Falle löste sich beim Anfassen der gesträubten Haare die Epidermis mit den Haaren wie eine Schale ab; darunter zeigte sich als feuchte, nicht blutige Oberfläche das Corium, das nach einiger Zeit pergamentartig eintrocknete. Wiederholt sind solche scheinbar genesene Thiere doch noch nach 8—14 Tagen unter progressiver Abmagerung zu Grunde gegangen.

Bei der Untersuchung des Harnes wurden unveränderte rothe Blutkörperchen nicht gefunden; statt dessen aber viel feinkörnige Detritusmassen, zuweilen in Form von Cylindern angeordnet, die in haardünne, lange Schwänze ausliefen. Auch freie Epithelien, Epithelialcylinder und Tripelphosphatkrystalle kommen vor. Im Spectroskop liess der blutig tingirte Harn stets nur die Absorptionsstreifen

des Oxyhämoglobins, nach der Reduction diejenigen des Hämoglobins, niemals aber eine Andeutung des Methämoglobinspectrums erkennen. Eiweiss war reichlich vorhanden, solange die abnorme Färbung bestand.

Genauere Blutuntersuchungen intra vitam sind noch nicht ausgeführt worden. In einem Versuche gaben während des ersten und zweiten Tages dem Ohre entnommene Blutproben ganz normale mikroskopische Bilder. Erst am dritten Tage zeigte sich eine auffallende Zunahme der Leukocyten und das Auftreten farbloser Schollen und feinkörnigen Matriales (das betreffende Thier starb erst am 5. Tage).

Auch bei Hunden und Katzen war der Verlauf der Vergiftung niemals durch stürmische Erscheinungen ausgezeichnet und erstreckte sich nach subcutaner Einverleibung des Giftes je nach der Grösse der Dosis auf einen bis mehrere Tage. Selbst nach der intravenösen Injection war der Tod eines Hundes nach 6½ Stunden noch nicht erfolgt.

Als erste Zeichen der Wirkung bemerkt man auch bei diesen Thieren Abnahme der Munterkeit und die Entleerung blutig- und ikterisch gefärbten Harnes. Bei Katzen können schon nach 1 bis 2½ Stunden paretische Erscheinungen in den hinteren Extremitäten sich einstellen. In acut, d. h. innerhalb 24 Stunden tödtlich endenden Fällen wurde keine Temperatursteigerung wahrgenommen; auch Erbrechen und Durchfälle fehlten. Dagegen entwickelte sich als charakteristisches Symptom allmählich im Laufe einiger Stunden eine zur completen Reactionslosigkeit führende Abnahme der Sensibilität. Die Thiere (Hund in gleicher Weise wie Katze) reagiren auf stark schmerzhafte Einwirkungen, tiefe Nadelstiche, Quetschung der Pfoten u. dgl. nicht mehr; auch der Cornealreflex fehlt; unter fortschreitender allgemeiner Lähmung erfolgt schliesslich der Tod.

Bei langsamerem Verlauf entstanden umfangreiche Eiterherde unter der Haut. Bei einem grossen, 25 Kilo schweren Hunde hatten sich 5 Tage nach der Injection an verschiedenen Stellen des Bauches und des Rückens acht grosse Abscesse gebildet, von denen mehrere spontan sich öffneten und in grosse eiternde Geschwüre sich verwandelten. In diesem Stadium stieg die Körpertemperatur des Thieres bis auf 41,3° C. Ikterische Färbung, besonders an der Conjunctiva konnte sowohl in diesem wie auch in anderen langsamer verlaufenden Fällen sicher wahrgenommen werden.

Der Harnbefund war derselbe wie bei Kaninchen: reichliche Mengen von Eiweiss und normalem Blutfarbstoff, keine unveränderten rothen Blutkörperchen, rothes, flockiges Sediment, bestehend aus

Tropfen von rothgelber Farbe zu unregelmässigen, theils gewundenen Schnüren verklebt. Leukocyten und Epithelialcylinder fehlten.

Von Vögeln sind mit Tauben, einem Sperling und einem Hahn Versuche angestellt worden. Es lag nahe, zu untersuchen, ob die Aufnahme der Larven per os, bei diesen Thieren Vergiftungserscheinungen hervorruft; ob die Larve vielleicht durch ihre Giftigkeit den Vögeln gegenüber geschützt ist, oder ob das Gift im Verdauungsapparat unschädlich gemacht wird. Das Letztere ist offenbar zutreffend. Ein mit einer Larve gefütterter Sperling blieb am Leben. Einer jungen aber ausgewachsenen Taube wurde eine Larve, welche 16 Stunden in Wasser gelegen hatte, zusammen mit der Macerationsflüssigkeit per os beigebracht. Das Thier verhielt sich darauf zwar ziemlich ruhig, zeigte aber, abgesehen von der Entleerung schwärzlich-blutig gefärbter Faeces keine krankhaften Symptome: 24 Stunden später erhielt dasselbe Thier noch drei trockene Larven per os, blieb aber auch hiernach munter und gesund.

Das Gift entfaltet seine tödtlichen Wirkungen auch bei Vögeln, wenn es unter die Haut gespritzt wird. Obige Taube starb infolge der Injection von 0,5 ccm einer frischen Giftlösung unter die Brusthaut schon nach 70 Minuten. Eine Stunde lang nach der Vergiftung verhielt sie sich ruhig, fiel dann unter unbeholfenen krampfhaften Flügelschlägen auf die Seite und verendete langsam. In ähnlicher Weise, nur etwas langsamer, verliefen auch einige andere an Tauben angestellte Versuche.

Frösche reagiren auf das Larvengift sehr langsam und träge; das Nähere ist aus beigefügtem Versuchsprotokoll ersichtlich.

Eine grosse Esculenta erhielt 1 ccm der Giftlösung in den Lymphsack. Während der ersten 2 Tage ist kein Zeichen einer toxischen Wirkung zu bemerken; aus der Blase abgepresster Harn ist klar und farblos Vom dritten Tage an findet eine allmähliche Zunahme des Körpervolumens statt; die Maultrommeln füllen sich mit röthlicher Flüssigkeit, und die Beweglichkeit des Thieres nimmt stetig ab. Am 5. Tage Abends lebt es noch: am 6. Morgens wird es todt gefunden.

Beim Eröffnen der Hautlymphsäcke fliesst viel hellblutiges Transsudat ab, welches bald flockige Gerinnsel absetzt. An der Injectionsstelle starke hämorrhagische Färbung in der Ausdehnung eines Zehnpfennigstückes sowohl an der Haut als auch an den Muskeln des Thorax und Halses. Die Innenseite der Haut in ihrer ganzen Ausdehnung ziemlich stark injicirt.

Bei der Eröffnung der Bauchhöhle fliesst ebenfalls blutrothes Transsudat ab. Der ganze Verdauungskanal ist oberflächlich tief dunkelroth gefärbt bis an die Mitte des Magens. Im Inneren des Magens nur blutig gefärbter Schleim; die Schleimhaut hell; im ganzen Darmkanal aber ist

die Schleimhaut dunkelroth; mit der Lupe erkennt man nach Abspülung des blutigen Schleimes die Falten der Mucosa auf der Höhe sehr geröthet, stellenweise punkt- bis hirsekorngrosse Blutungen. Im Duodenum starke Ausdehnung und Injection der Zottencapillaren. Der eine Hoden schwarz-roth hämorrhagisch gefärbt, der andere normal.

Ueberblickt man die nach der Vergiftung mit dem Larvengifte während des Lebens auftretenden Erscheinungen, so vermisst man, abgesehen von der constant bei Säugethieren beobachteten Hämoglobinurie Symptome, die auf ein bestimmtes Organ als Angriffspunkt der Wirkung des Giftes hindeuten könnten. Anderen Intoxicationen mit Thiergiften, z. B. dem Schlangengifte gegenüber, fällt besonders der auch nach intravenöser Einverleibung verhältnissmässig langsame Verlauf der Vergiftung auf, in deren Wesen wir erst durch das Stadium der pathologischen Veränderungen einen Einblick gewinnen, welche in verschiedenen Organen post mortem nachgewiesen werden können.

2. Die pathologischen Befunde.

In erster Linie fesseln die Veränderungen unsere Aufmerksamkeit, welche nach subcutaner Injection des Larvengiftes an der Haut, im subcutanen Zellgewebe und den angrenzenden Fascien, Muskeln und serösen Höhlen sich darbieten. Sie sind bei Kaninchen und Hunden in gleich hohem, bei Katzen in etwas geringerem Grade vorgefunden worden.

Dass schon während des Lebens in langsamer ablaufenden Vergiftungsfällen bei Kaninchen Hautveränderungen an der Injectionsstelle eintreten, ist oben schon angegeben worden. Auch bei Hunden ist gelegentlich schon während des Lebens entfernt von der Injectionsstelle an dünner behaarten Stellen der Bauchhaut eine diffus blutrothe Färbung wahrzunehmen.

Löst man nun aber nach eingetretenem Tode die Haut vom Körper ab, so ist man überrascht von der weiten Ausdehnung, in welcher, von der Injectionsstelle ausgehend, die um- und anliegenden Theile verändert sind.

Je nach dem Charakter dieser Veränderungen kann man zwei Stadien unterscheiden.

1. die diffuse blutig-ödematöse Infiltration,
2. die eiterige Entzündung.

Die erstere findet sich in allen Fällen, die innerhalb einer kürzeren Frist von 12—48 Stunden zum Tode geführt haben, die letztere nur dann, wenn das lethale Ende 3—8 Tage nach der Vergiftung erfolgt ist. Um die Veränderungen gut übersehen zu können, wurde

durch einen vom Unterkiefer bis zur Symphyse in der Mittellinie geführten Schnitt die Haut durchschnitten und dann im Zusammenhang vom Rumpf und den Extremitäten sorgfältig abpräparirt. Nach acutem Verlauf der Intoxication zeigt sich die Injectionsstelle (in der Regel fand der Einstich etwa in der Mitte des Rückens statt) von einem ovalen rothen Hof umgeben, an dessen Peripherie die Blutgefässe der Haut stark injicirt sind. Von da ausgehend erstreckt sich dann nach abwärts bis in die Beckengegend und die der hinteren Extremität oder nach aufwärts bis gegen das Ellbogengelenk der Injectionsseite, je nachdem weiter unten oder oben injicirt worden ist, stets aber zugleich nach vorn über den Brustkorb und das Abdomen, gegen die entgegengesetzte Körperhälfte sich abrundend und die Mittellinie etwas überschreitend eine gleichmässige, blutrothe Färbung der Haut. Aus dieser rothen Fläche hebt sich eine grössere, von oben nach unten verlaufende und in der Leistengegend aussen an den Inguinallymphdrüsen vorbeiziehende Hautvene durch ihre starke Blutfüllung scharf ab, während die correspondirende Hautvene der entgegengesetzten Seite wenig hervortritt. Die Lymphdrüsen der Achselhöhle und Leistengegend sind auf der Injectionsseite geschwollen und häufig dunkelblutroth gefärbt.

Abgesehen von der diffusen Röthung erscheint die Haut gallertartig ödematös infiltrirt, an einzelnen Stellen wie mit dicken Lagen geronnener rother Gallerte begossen. Das ödematöse Zellgewebe lässt sich schichtweise abpräpariren, und darunter kommt dann die Innenseite der Cutis mit stark injicirtem Capillarnetz zum Vorschein. Man überzeugt sich leicht davon, dass die Rothfärbung des ödematösen Gewebes nicht von Blutungen herrührt, da das Mikroskop ausserhalb der Blutgefässe nirgends rothe Blutkörperchen nachweisen lässt. Es handelt sich vielmehr um eine Durchtränkung der Gewebsmaschen mit einem durch aufgelösten Blutfarbstoff gleichmässig gefärbten Transsudat. Niemals ist das vom Körper abgelöste Fell des Thieres in seinem ganzen Querdurchmesser in der beschriebenen Weise verändert. Immer bleibt die der Injectionsstelle gegenüberliegende Hälfte desselben zum grossen Theile normal. Die der Haut anliegenden Muskeln und Fascien sind am stärksten in der unmittelbaren Umgebung der Injectionsstelle, etwas weniger in weiterer Entfernung von derselben in Mitleidenschaft gezogen, ähnlich wie die Haut intensiv geröthet, in der Regel aber etwas weniger ödematös infiltrirt.

Obwohl der Einstich sorgfältig immer nur unter die Haut geschehen war, pflanzten sich doch wiederholt die Veränderungen, in

die Tiefe gehend, durch die Muskeln und Fascien bis in die Brust- oder Bauchhöhle fort.

War z. B. in der Nierengegend am Rücken injicirt worden, so zeigte das parietale Blatt des Peritoneums, von der dem Injectionsbezirk correspondirenden Stelle ausgehend, mehrmals auch der dem Peritoneum anliegende Theil der Nierenoberfläche starke Röthung. In solchen Fällen fanden sich auch in der Bauchhöhle, seltener in der Pleura und dem Pericard wechselnde Mengen flüssigen roth gefärbten Transsudats.

Nach längerer Lebensdauer verendete Thiere weisen an Stelle des Oedems entsprechend ausgedehnte Eiterherde auf. Aus dem Obductionsprotokoll eines am 8. Tage nach der Vergiftung verstorbenen Kaninchens können wir als in dieser Beziehung typisches Beispiel Folgendes hier anführen: Von der Injectionsstelle in der Mitte des Rückens erstreckt sich ein eitriger Entzündungsherd nach oben und links bis an die Scapula. Die ganze linke Hälfte des Brustkorbes ist in eine eiternde Fläche verwandelt, die aber über das Sternum nicht weit nach rechts hinübergreift. Die Eiterbildung ist an diesen, weit vom Injectionsorte entfernten Stellen viel massiger als in der unmittelbaren Umgebung der Injection. Der Herd an der Einstichstelle ist von einem Kranze stark gefüllter Venen eingefasst, die scharf abschneidend beim Eintritt in die eiternde Fläche verschwinden. Der Tiefe nach erstreckt sich am Brustkorb die Eiterung durch die Muskeln und Fascien hindurch bis auf die Pleura und das Peritoneum, welch' letzteres stark injicirt, feucht und mit den ersten Anfängen einer fibrinösen Exsudation bedeckt erscheint. Das perirenale Gewebe ist entzündet und eitrig infiltrirt. An der Haut bildet der Eiter eine dicke, käsige Schwarte.

Wie es bekanntlich bei Kaninchen die Regel ist, waren weder in dem oben beschriebenen, noch auch in anderen Fällen flüssige Eiteransammlungen entstanden. Dieses war aber in hohem Maasse bei Hunden der Fall, wo sich in dem von der Injectionsstelle sich ausbreitenden Entzündungsgebiete an vielen Stellen grosse Eiterbeulen entwickeln, die sich noch während des Lebens nach aussen entleeren können.

Ueber ähnliche Veränderungen, welche die subcutane Injection des Larvengiftes bei Tauben hervorruft, giebt das folgende Versuchsprotokoll näheren Aufschluss.

Eine sehr kräftige und lebhafte Taube erhält früh 8 Uhr 0,2 ccm in die Brustmusculatur injicirt. Darauf tagsüber allgemeine Mattigkeit, die aber gegen Abend wieder überwunden ist. An der Injectionsstelle

hat sich eine kirschgrosse Anschwellung gebildet, welche in den nächsten Tagen zurückgeht und verhärtet. Nachdem das Thier 9 Tage lang normales Verhalten gezeigt hat, wird eine erneute Injection von 0,3 ccm vorgenommen. Während der darauffolgenden Nacht dünnbreiige, stark gallig gefärbte Kothentleerungen. Nach 24 Stunden vermag die Taube nicht mehr aufzufliegen, sie lässt soeben genommenes Wasser wieder aus dem Schnabel herauslaufen und kann nur mit Mühe sich auf den Füssen stehend erhalten. Um für die mikroskopische Untersuchung möglichst frische Präparate zu erhalten, wird sie am Abend des zweiten Tages getödtet.

Die Section zeigt an der Stelle der ersten Injection ungefähr markstückgross und einige Millimeter in die Tiefe gehend einen krustenartigen Schorf, dessen Umgebung erweicht ist. An der Stelle der zweiten Injection ist die Haut durch Eiterung abgehoben. Beim Abpräpariren zeigt sich das subcutane Bindegewebe in der ganzen Ausdehnung der Brustmusculatur ödematös und schmutzig graugrünlich verfärbt. Die Brustmuskeln selbst zu circa $^2/_3$ ihrer Masse sind gleichfalls schmutzig graugrün verfärbt erweicht und da, wo sie an die Haut angrenzen, gallertartig infiltrirt. Durch die Brustmuskeln gelegte Schnitte zeigen unter dem Mikroskop eine scharfe Begrenzung der Eiterherde; ein dichter Wall von Eiterkörperchen trennt die normalen Partien von den degenerirten, fast structurlosen Muskelfasern.

Wie die Hämoglobinurie während des Lebens zu den charakteristischen Symptomen der Vergiftung mit dem Larvengifte gehört, so zeigen auch von den inneren Organen die Nieren regelmässig die auffallendsten pathologischen Veränderungen post mortem. Makroskopisch sind dieselben gewöhnlich nur durch eine abnorme, von Dunkelroth bis Blauschwarz variirende und von einer starken Hyperämie bedingten Färbung angedeutet. Nur einmal bei einer Katze fanden sich zwischen Rinde und Mark einige hämorrhagische Herde. In der Regel waren beide Nieren in gleichem Maasse verändert. Ausnahmsweise beschränkte sich die Affection auf eine Niere, während die andere fast normale Befunde ergab.

Die mikroskopische Untersuchung, die nur in denjenigen Fällen ausgeführt wurde, wo die Organe sofort nach dem Tode frisch zur Verwendung kommen konnten, ergab Veränderungen

1. im System der Blutcapillaren,

2. in allen Abschnitten des secernirenden Parenchyms, und zwar in überwiegendem Maasse in den Glomeruli, Tubuli contorti und den aufsteigenden Schenkeln der Henle'schen Schleifen. Die absteigenden Schenkel letzterer und besonders die Tubuli recti wichen meistens nur hinsichtlich ihres Lumeninhaltes von der Norm ab.

Uebereinstimmend mit dem makroskopischen Befund zeigte auch das Mikroskop eine beträchtliche Erweiterung und starke Füllung

der Blutcapillaren. Ihr Inhalt bestand, abgesehen von den immer in überwiegender Menge vorhandenen normalen Blutzellen, aus feinkörnigen, mit wässrigem Eosin wie rothe Blutkörperchen färbbaren Detritusmassen. In einzelnen Fällen wichen auch die rothen Blutscheiben darin von der Norm ab, dass sie bei normalen Umrissformen fein granulirt erschienen.

Im Lumen der Secretionswege der Nieren von den Bowman-schen Kapseln bis herab zu den Tubuli recti fanden sich stets ungewöhnliche feste Abscheidungen, und zwar in reichlichster Menge, wenn die Vergiftung nach 8—24 Stunden zum Tode geführt hatte. Die Harnkanälchen der Niere eines Hundes, der nach 24 Stunden verstorben war (die Nieren waren sofort in Alkohol gebracht worden), fanden sich dicht angefüllt mit gut ausgebildeten, grossen prismatischen Hämoglobinkrystallen. Bei Verwendung anderer Härtungsmittel und bei anderen Thieren ist dieser Befund niemals vorgekommen.

Wenn wir die in den verschiedenen Abschnitten des Secretionsapparates vorkommenden Befunde etwas näher verfolgen, so bieten sich zunächst in den Glomeruli folgende Veränderungen dar.

Die Schlingen des Capillarknäuels füllen den Raum der Bowman'schen Kapsel mehr oder weniger vollständig aus. Das Lumen der Schlingen erfüllen neben rothen Blutkörperchen feinkörnige oder auch durchsichtige Massen. Das Schlingenepithel ist grossentheils erhalten, seine Kerne gut gefärbt, die Zellcontouren aber sehr undeutlich wahrzunehmen. Auch das Kapselepithel scheint der Hauptsache nach unverändert zu sein. Im Kampselraume, zwischen Wand und Gefässknäuel sind fast immer Abscheidungen nachweisbar; sie beschränken sich da, wo die Knäuel die Kapsel nahezu ausfüllen, auf kleinere Mengen der Kapselwand anhaftender feiner Körner, nehmen aber auch die Form der oft beschriebenen Halbmonde an und können in solcher Masse vorhanden sein, dass der Gefässknäuel durch sie auf die Hälfte des Kapselraumes zusammengedrängt wird. In einem besonders prägnant ausgebildeten Fall dieser Art, in der Niere einer Katze, die nach 36 Stunden zu Grunde gegangen war, enthielt fast jede einzelne Bowman'sche Kapsel kleinere oder grössere Mengen dieser Abscheidungen, die aus einer wenig körnigen Grundmasse mit vielen hellen Vacuolen und zwischengelagerten Schlingenepithelien bestand. Die aus den Glomerusschlingen ausgetretenen Ablagerungen waren in diesem Falle so massenhafte, dass vielfach die an die Kapsel sich ausschliessenden Abschnitte der Tubuli contorti reichlich auf das 3fache des normalen Durchmessers ausgedehnt und dicht mit dem soeben beschriebenen Material angefüllt erschienen.

Die Tubuli contorti weisen in den verschiedenen Versuchen aber auch in ein und demselben Präparate verschiedene Grade der patholo- gischen Veränderung auf. Ganz normal werden sie niemals angetroffen, Strichelung und Stäbchenstructur liessen sich nur an sehr wenigen Stellen sehr undeutlich erkennen. Im Falle weniger weitgehender Läsion ist der wandständige Theil des Protoplasma erhalten, entweder sehr fein körnig oder mit kleinen Vacuolen durchsetzt; der centrale Theil des Protoplasma entbehrt des scharfen Saumes, ist unregelmässig zackig begrenzt, wie angefressen und birgt den wenig oder gar nicht veränderten, sehr häufig von einer hellen Zone umgebenen Kern. Das Lumen solcher Kanälchen kann auf kurze Strecken frei sein; in der Regel führt es ähnlichen körnigen Detritus, wie er sich in den Kapseln findet.

In weiter fortgeschrittenen Stadien ist das Protoplasma an der Wand der Kanälchen auf eine schmale, fein granulirte Zone reducirt. die Zellgrenzen an beiden Seiten durch in feine Linien geordnete Protoplasmakörnchen markirt, während die Begrenzung der Zellen nach dem Lumen hin völlig verwischt ist. Der Kern ist nach dem Lumen hin vorgerückt, die Zelle in eine durchsichtige, von einer äusserst dünnen Protoplasmaschicht umgebene Blase verwandelt. Auf Querschnitten der Contorti bilden die Kerne einen engen Kreis, in dessen Centrum feine Körnchen das Lumen vollends ausfüllen; auf Längsschnitten begrenzen die Kerne reihenweise die zusammenhängenden Bänder der Inhaltsmasse.

Endlich sind die Epithelien oft streckenweise im Zusammenhang exfoliirt, so dass die Membrana propria des Kanälchens blossliegt, eine Läsion, die häufig auch in den Henle'schen Schleifen, nur selten in den Sammelröhren vorkommt.

Während ausserdem auch die Epithelien der aufsteigenden Schleifenschenkel mehr oder weniger von Vacuolenbildung und Rarefication des Protoplasma betroffen sind, erscheint die Epithelialbekleidung der Tubuli recti und der Abflussröhren unverändert.

Hämoglobinabscheidungen finden sich natürlich in Form der wiederholt beschriebenen körnigen Massen in wechselnder Menge in allen Theilen des Organes; in den Tubuli recti gesellen sich zu ihnen auch zahlreiche Epithelzellen und freie Kerne, die aus den oberen Partien herabgeschwemmt sind.

Die Deutung des Nierenbefundes bietet keine Schwierigkeiten, wenn man sich die Schilderungen vor Augen führt, welche Marchand[1]),

1) Virchow's Archiv. Bd. LXXVII.

Lebedeff[1]) u. A. von den feineren Veränderungen der Niere infolge von Hämoglobinurie entworfen haben, wie sie durch verschiedene chemische Agentien, chlorsaure Salze, Jod, Glycerin u. s. w. leicht experimentell bei Thieren hervorgerufen werden kann.

Es führt das Studium jener Beschreibungen zu der Einsicht, dass die durch das Larvengift bedingte Hämoglobinurie allein schon ausreicht, um die oben geschilderten Läsionen der Nieren hervorzubringen, dass es demnach zum mindesten zweifelhaft ist, ob das Larvengift selbst dabei direct betheiligt ist.

Die auffallend starke Veränderung der Glomeruli in dem oben näher beschriebenen Falle bietet insofern Interesse, als bei anderweitig bedingter Hämoglobinurie im Ganzen die Betheiligung der Glomeruli nach der Schilderung der Autoren eine viel geringfügigere gewesen ist. Sie weist darauf hin, dass die Wände der Schlingencapillaren für gelöstes Hämoglobin in hohem Grade durchlässig werden können, und es wäre möglich, dass diese Veränderung durch die Anwesenheit des Larvengiftes besonders begünstigt wird.

Nächst den Nieren findet man die stärksten pathologischen Veränderungen im Darmkanal, und zwar bei Hunden und Katzen in ausgeprägterer Form als bei Kaninchen. Dass auch beim Frosch die Schleimhaut des Intestinaltractus afficirt wird, ist aus dem oben (S. 432) mitgetheilten Versuchsprotokoll ersichtlich.

Blutige Darmentleerungen kamen bei Hunden und Katzen nicht vor, bei Kaninchen werden die Faeces bei längerer Versuchsdauer weich und breiig. Geringere Grade der Veränderung der Darmschleimhaut bestehen in Hyperämie und reichlicher Auflagerung von Schleim und desquamirtem Zottenepithel. In den höheren Graden finden sich im Dünndarm schwarzrothe Massen, unter denen die Schleimhaut das Aussehen dunkelrothen Sammets darbietet, ähnlich verhielt sich bei Hunden und Katzen auch die Magenschleimhaut. Blutungen in der Intestinalmucosa fehlen oder sind nur in Form vereinzelter kleiner Echchymosen vorhanden. Mit der Lupe erkennt man in der stark hyperämischen Schleimhaut die starke Injection der Blutcapillaren als Ursache der intensiven Röthung. Durch das Mikroskop lässt sich die Desquamation des Zottenepithels in grossen zusammenhängenden Stücken in weitester Ausdehnung constatiren. Die abgestossenen Epithelien sind mit dem in Darmlumen offenbar geronnenen hämoglobinhaltigen Transsudat innig verschmolzen. Die Zotten ragen nackt ins Darmlumen hinein. Exfoliation der Drüsenepithelien war nicht nachzuweisen.

1) Virchow's Archiv. Bd. XCI.

Die Röthung kann sich auch auf die Darmserosa und das Peritoneum erstrecken, während in der Abdominalhöhle klares, aber rothgefärbtes Transsudat in wechselnden Mengen gefunden wird.

In allen übrigen Organen konnten trotz wiederholter sorgfältiger mikroskopischer Untersuchung prägnantere Befunde nicht ermittelt werden. Die Leber zeichnete sich häufig durch starke, capillare Hyperämie, insbesondere der Vena centralis der Acini aus, die Milz durch vergrössertes Volumen, dunkle Färbung und stärkere Anhäufung von Pigmentkörnern, in den Lungen, im Centralnervensystem, sowie auch in Herz und Muskeln liess die Vergiftung keine nachweisbaren Spuren zurück. Es verdient vielleicht noch hervorgehoben zu werden, dass auffallende Gerinnselbildungen niemals bei den Sectionen gefunden wurden, und dass das aus den grösseren Gefässen und dem Herzen entleerte Blut in normaler Weise gerann.

Von zwei Versuchen, in welchen das Gift intravenös, bezw. in die Peritonealhöhle injicirt worden war, lasse ich die Protokolle hier folgen.

1. Hund von 4,75 Kilo. Um 12 h. 2 ccm des zweiten Macerates werden in die Vena dorsalis pedis injicirt. Gleich nach der Injection ist das Thier munter, eine Stunde später schon etwas matt.

3 h. 15 m. Nachmittags. Erbrechen, ausserdem grosse Mattigkeit.

Die Schwäche nimmt im Laufe des Nachmittages rasch zu. Bauch etwas aufgetrieben. Das Thier ist sehr apathisch und stöhnt. Respiration tief und selten, Herzaction frequent. Auch auf stark schmerzhafte Eingriffe erfolgt nicht die geringste Reaction. Cornealreflex fehlt. Um die Organe möglichst frisch untersuchen zu können wird das sichtlich schon moribunde Thier um 7 h. 15 m. durch den Nackenstich getödtet.

Sectionsbefund. In der Bauchhöhle circa 150 ccm einer Flüssigkeit von dem Aussehen einer Hämoglobinlösung, dunkelblutroth, nicht gerinnend, mit Wasser klar mischbar und unter dem Mikroskop frei von Blutkörperchen. Gerinnsel finden sich in der Bauchhöhle nur in kleiner Menge in der Umgebung des Pankreas. Peritoneum glatt, frei von Auflagerungen, nicht gerade auffallend geröthet.

Serosa des ganzen Darmes dunkelroth gefärbt, glanzlos, wie gekocht aussehend, keine Blutungen. Leber sehr dunkel, Gallenblase prall gefüllt. Galle nicht blutig. Wand der Gallenblase sehr dick, ödematös.

Im Inneren des Darmes von oben bis unten blutrother, dick-schleimiger Inhalt, Schleimhaut gleichmässig dunkelroth. Ebenso verhält sich die Magenschleimhaut, doch ist der schleimige Inhalt des Magens nicht blutig gefärbt.

Nieren dunkelroth (mikroskopischer Befund vgl. oben), Milz wenig verändert, ebenso die Lungen. Im Blute wurden noch intra vitam unveränderte rothe Blutkörperchen nachgewiesen, doch ist ihre Zahl entschieden vermindert. Das aus dem Herzen und der Vena cava entleerte Blut gerinnt. Aus dem Cavablut scheiden sich über Nacht

reichliche Mengen von Hämoglobinkrystallen ab. In den Coagulis finden sich noch normale Blutkörperchen, in dem darüberstehenden Blute nicht.

2. Kaninchen von 1,55 Kilo. 1,0 ccm der Giftlösung wird in die Peritonealhöhle injicirt. Kurze Zeit nachher ist das Thier schon sehr matt und legt sich auf den Bauch. Nach 2 Stunden stirbt es.

Section. Unter der Haut nichts Abnormes. Bauch stark aufgetrieben. Das parietale Blatt des Peritoneums besonders im kleinen Becken sehr stark geröthet, auch sonst diffuse Röthung des Bauchfelles, aber keine Hämorrhagien. Viscerales Blatt des Peritoneums an der Oberfläche der Gedärme überall gleichmässig stark injicirt, am Dünndarm an vielen Stellen stecknadelkopfgrosse Echchymosen. In der Bauchhöhle ziemlich viel blutig-seröse Flüssigkeit. Mesenterium stark injicirt, in den Gefässen aber keine Gerinnsel. Der ganze Dünndarm mit Gasen und dünnschleimigen, wenig gallig gefärbten Massen gefüllt, die viele isolirte, Fetttropfen enthaltende Epithelien und zahllose Mikroorganismen enthalten. Milz blauschwarz und vergrössert, Leber ziemlich blass, Nieren gleichmässig hyperämisch; Blase leer, Uterus stark hyperämisch.

Dass das Larvengift den Farbstoff der rothen Blutkörperchen, ohne ihn sonst zu verändern, in Lösung überführt, ist schon in der vorhergehenden Abhandlung angegeben worden. Dass diese Wirkung auch im lebenden Thiere statt hat, geht aus den vorstehenden Schilderungen zur Genüge hervor. Bringt man einen Tropfen frisch aus der Ohrarterie eines Kaninchens entnommenen Blutes unter ein Deckgläschen und an den Rand derselben einen Tropfen der Giftlösung, so beobachtet man unter dem Mikroskop alsbald eine vollständige Entfärbung der rothen Blutkörperchen. Die Form derselben bleibt zunächst unverändert, erst nach längerer Einwirkung nehmen sie Kugelgestalt an.

Um etwaige directe Wirkungen auf das Protoplasma lebender Zellen nachzuweisen, wurde mikroskopisch das Verhalten der Flimmerepithelien aus der Mundhöhle des Frosches der Giftlösung gegenüber beobachtet. An einzelnen Zellen konnte schon 20—35 Minuten nach dem Hinzutreten des Giftes das Aufhören der Flimmerbewegungen, nach 2 Stunden der Tod aller im Präparate befindlichen Zellen constatirt werden, während die Zellen eines Controlpräparates in physiologischer Kochsalzlösung noch nach 4 Stunden lebhafte Bewegungen zeigten. —

In einer weiteren Versuchsreihe sollten die entzündungserregenden Wirkungen des Larvengiftes genauer verfolgt werden. Als Beobachtungsobjecte dienten hierbei die Conjunctivalschleimhaut und die Ohrmuschel des Kaninchens und der Kamm des Hahnes.

Die Folgen der Einträufelung der wässrigen Lösung des Larven-

giftes in den Conjunctivalsack sind aus nachfolgenden Versuchsprotokollen ersichtlich.

1. Ein Tropfen der Lösung wird um 10 h. 30 m. in den Conjunctivalsack eines weissen Kaninchens gebracht.

12 h. Starke Hyperämie der Conjunctiva.

3. h. Am äusseren Augenwinkel befinden sich dicke Eitertropfen. Die Conjunctiva ist stark ödematös. Das Secret zeigt unter dem Mikroskop Massen unbeweglicher Leukocyten, ausserdem sehr viele in lebhafter Molecularbewegung befindliche Kokken und durchsichtige fettähnliche Tröpfchen. Die Affection hat sich auch auf die Nasenhöhle fortgepflanzt, welche lebhaft secernirt.

6 h. Das Oedem hat am oberen Augenlid noch zugenommen; grosse Mengen milchähnlichen Secretes. Cornea ganz unverändert.

Am folgenden Morgen war die Affection entschieden schon im Rückgange. Die Secretion hat aufgehört, nur das Oedem besteht noch. Das Thier ist ganz munter und frisst. Aus der Nase fliesst noch etwas Secret ab, das genau so wie das Conjunctivalsecret beschaffen ist. Am dritten Tage ist das Auge, von einer leichten Hyperämie abgesehen, wieder normal. Nach 4 Monaten wurde das Thier, das inzwischen nicht weiter beobachtet worden war, zu einem anderen Zwecke getödtet. Bei dieser Gelegenheit fand sich, dass inzwischen eine totale Atrophie des Bulbus des betreffenden Auges eingetreten war. Der zugehörige Nervus opticus war gleichfalls atrophisch. In der Orbita einige alte Blutergüsse.

2. Die rechtsseitige Conjunctiva eines grossen, munteren Kaninchens wird vorsichtig mit $^1/_2$ ccm der frischen Giftlösung bespült.

Bereits nach 30 Minuten starke ödematöse Schwellung, besonders des oberen Lides. Das Auge krampfhaft geschlossen. In einem Strichpräparat des Bindehautsecretes befinden sich Plattenepithelien, Fetttröpfchen und Kokken, noch keine Leukocyten.

Nach 1 Stunde Zunahme des Oedemes, im Secret wenige Leukocyten.

Nach 1 h. 10 m. erscheint das obere Lid kirschgross hervorgewölbt, der Bulbus tief in die Orbita zurückgedrängt und beim Emporheben des Lides nicht sichtbar; das Secret bereits reicher an Leukocyten, die nach 2 Stunden zu grossen Herden angewachsen sind.

Nach 3 h. 30 m. beginnt das Oedem abzunehmen, während die Menge des milchig-eitrigen Secretes noch zunimmt. Dasselbe besteht, 4 h. 15 m. nach Beginn des Versuches, fast ausschliesslich aus polynucleären und wenigen grossen mononucleären Eiterkörperchen.

Am darauffolgenden Tage ist das Auge verklebt und lässt sich nur mit Gewalt öffnen. Das Oedem hat zwar bedeutend abgenommen, der Bulbus liegt aber noch tief in der Orbita; im Secret finden sich keine Leukocyten mehr. Im Verlaufe der nächsten 24 Stunden tritt der Bulbus allmählich wieder hervor. Die Cornea ist völlig normal.

Nachdem das Thier noch 2 Tage nach Ablauf der Conjunctivitis sich scheinbar ganz wohl befunden hatte, traten 6mal 24 Stunden nach der Einträufelung Vormittags 11 h. ohne Vorboten epileptiforme Krämpfe auf. Das Thier streckt die Extremitäten von sich und wirft sich von

einer Seite auf die andere; 20 Secunden nach dem ersten Krampfanfall liegt es ruhig auf der Seite, als ob es verenden wollte, richtet sich aber noch einmal auf und vermag, auf den Fussboden gesetzt, durch Nachziehen der Hinterbeine sich schwerfällig fortzubewegen. Da der Verdacht auf eine pathologische Veränderung des Augenhintergrundes nahe lag, wird das Thier gespiegelt; die Untersuchung ergiebt indess hier nichts Abnormes. Während des Spiegelns, um 12 h. verfällt das Kaninchen aber von Neuem in Krämpfe, die sich in kurzen Zwischenräumen wiederholen und um 12 h. 34 m. zum Tode führen. Bis kurz vor dem Tode waren Lid- und Pupillarreflex vorhanden, dagegen war vor einem um 12 h. 20 m. erfolgten Anfall eine Lähmung des Rectus superior des rechten Auges zu constatiren, der Bulbus stark nach unten rotirt und hervorgetrieben.

Die sogleich vorgenommene Obduction ergab Hyperämie der Hirnhäute und Sinus. An der Eintrittsstelle des Opticus finden sich beiderseits offenbar frische, erbsengrosse Blutergüsse. Am Opticus, Bulbus und im Gehirn lässt sich ebenso wie in den übrigen Organen weiter nichts Pathologisches nachweisen.

Beide Versuche zeigen übereinstimmend, dass das Larvengift analog wie das Abrin der Jeguiritisamen eine typische acute Conjunctivitis erzeugt, wenn es in den Conjunctivalsack gebracht wird, ohne dass hierbei, auch bei der Anwendung grösserer Giftmengen, wie sie absichtlich im zweiten Versuche stattfand, die charakteristischen Allgemeinwirkungen — Abnahme der Fresslust und Hämoglobinurie auftreten. Man darf hieraus folgern, dass die Schleimhautepithelien die Resorption des Giftes verhindern, und dass dasselbe wahrscheinlich durch die alsbald einsetzende mächtige Leukocytenemigration zum grössten Theil unschädlich gemacht wird.

Die Genese des in beiden Fällen, im ersteren sehr chronisch, im letzteren verhältnissmässig acut sich anschliessenden Uebergreifens der Wirkung auf den Bulbus, bezw. das centrale Nervensystem wird sich nur durch weitere Versuche befriedigend aufklären lassen.

Beobachtungen an Kaninchenohr versprachen die Möglichkeit, die verschiedenen Stadien des Entzündungsprocesses in ihrer Aufeinanderfolge beobachten zu können. Die Untersuchung wurde folgendermaassen ausgeführt. An beiden Ohren eines womöglich weissen Kaninchens werden die Haare entfernt, hierauf das für die Giftapplication ausersehene durch leichtes Einklemmen in die mit Kork ausgelegten Branchen eines Holzstatives in senkrechter Stellung gehalten, so dass es gut im durchfallenden Tageslichte beobachtet werden kann. Nachdem die durch die Vorbereitungen verursachte Hyperämie des Ohres verschwunden war, wurden mittels einer sehr feinen Injectionsnadel 0,1—0,2 ccm der Giftlösung an einer von grösseren Gefäss-

zweigen freier Stelle an der Aussenseite zwischen Haut und Ohrknorpel injicirt.

1. 19. Mai. 9 h. 30 m. Injection von 0,2 ccm einer zweiten Maceration ziemlich in der Mitte des Ohres. Unmittelbar darauf erscheint das Ohr in der Umgebung der Injectionsstelle blass; eine grosse Vene am Rande der Ohrmuschel aber innerhalb des Injectionsbezirkes blutleer, oberhalb und unterhalb des Injectionsbezirkes hingegen prall gefüllt. Die Füllung des leeren Abschnittes kann auch durch centrale Compression der Vene nicht wieder hergestellt werden.

10 h. 20 m. Die Randvene des Ohres innerhalb des Injectionsbezirkes noch ganz leer.

10 h. 40 m. Die Vene hat sich bis auf ein 2 mm langes Stück in der Nähe der Einstichsstelle wieder mit Blut gefüllt. In der Nähe der Venenverzweigungen des Injectionsbezirkes tritt eine verwaschene hellrosarothe Färbung auf.

11 h. Die Röthung hat zugenommen. Ein kleines Stückchen der Randvene ist immer noch blutleer. Das ganze injicirte Ohr entschieden röther und wärmer als das gesunde.

12 h. Die Röthung hat noch mehr zugenommen. Im Bereiche der Injectionsstelle sind nunmehr auch die vorher kaum sichtbaren Arterien am Rand und in der Mitte stark gefüllt zum Vorschein gekommen. Um die Venen herum überall hellrothe, verwaschene Streifen.

4 h. Die Röthung hat sich concentrisch um den Injectionsort um etwa das $1\frac{1}{2}$ fache der anfänglichen Ausdehnung ausgebreitet. Das ganze Ohr ist geschwollen (ödematös). Die Gefässe im Entzündungsherd kaum mehr durchscheinend.

6 h. 30 m. Derselbe Befund.

20. Mai Morgens. An der Innenseite des Ohres ist an zwei Stellen die Epidermis durch eine braunrothe Flüssigkeit blasig abgehoben. An der Aussenseite in der Nähe der Einstichstelle entleert sich ein Tropfen zäher Eiter, in welchem unbeweglich Leukocyten, viel feinkörniger Detritus und viele stark glänzende Kerne zu erkennen sind. Schwellung und Infiltration des Ohres noch unverändert. Aus der Epidermisblase mit einem Capillarröhrchen etwas hellbraune durchsichtige Flüssigkeit entnommen, worin körperliche Elemente mit Ausnahme kleinster Protoplasmaklümpchen nicht zu erkennen sind.

21. Mai. Die Schwellung hat am Rande des Ohres etwas abgenommen. Die Epidermisblasen an der Innenseite haben sich verbreitert. An der Einstichsstelle Borkenbildung; Gefässe im Entzündungsherd immer noch nicht durchscheinend.

22. Mai. An der Innen- und Aussenseite des Ohres wird dicker, zäher Eiter abgesondert. Die Leukocyten ohne Bewegung, sehr körnchenreich; ausserdem enthält der Eiter Epidermiszellen und elastische Fasern.

23. Mai. Am Rande des Entzündungsherdes nach innen hat sich ein scharfer, etwas erhabener Demarcationswall gebildet. Das Thier, wie bisher, ganz munter.

24. Mai. Demarcation schreitet fort. Im Centrum des Herdes beginnt

das Gewebe einzutrocknen. In der Peripherie um den Herd starke Gefässinjection.

7. Juni. Am 20. Tage nach der Injection. Der Schorf hat sich abgestossen. Im Ohr ein ovales Loch von der Grösse eines Einmarkstückes, das von gut geheilten und überhäuteten, abgerundeten Rändern umgeben ist. Das Thier, noch lange beobachtet, bleibt gesund.

2. 0,2 ccm einer frischen ersten Maceration zwischen zwei grösseren Gefässen injicirt.

Nach 1 h. 15 m. tritt in der Nähe einer grösseren Vene eine verwaschene hellrothe Färbung auf, die nach 2 h. 45 m. eine pfennigstückgrosse Fläche einnimmt. 4 h. 15 m. nach der Injection sind sämmtliche Gefässe stark injicirt; das Capillarnetz gut sichtbar. Die diffuse Röthung hat zugenommen und erstreckt sich von der Injectionsstelle bis an die Ohrwurzel.

Nach 8 Stunden starke Röthung und Schwellung des ganzen Ohres. An der Innenseite sickert ein blutroth gefärbtes seröses Fluidum aus, das nur vereinzelte Leukocyten und keine rothen Blutkörperchen enthält.

Nach 15 Stunden 30 ccm dunkelbutrother Harn entleert.

Nach 24 Stunden. Das sehr stark ödematöse Ohr hängt schlaff herab. Die Abscheidung blutigserösen Exsudates an der Innenseite hat zugenommen. Nach 40 Stunden abermals Entleerung blutrothen Harnes.

Nach 48 Stunden. Tod des Thieres.

Sectionsbefund. Blutig-ödematöse Infiltration des Unterhautzellgewebes erstreckt sich bis in die unteren Halspartien. Nierenbefund wie oben beschrieben. Mikroskopische Untersuchung des Ohres ergiebt diffuse Infiltration mit Rundzellen, die an einzelnen Stellen des ödematösen Gewebes in grossen Massen angehäuft sind.

3. 0,1 ccm einer zweiten Maceration injicirt.

Nach 5 Minuten erscheint das Lumen der den Injectionsbezirk durchziehenden Venen blutleer.

Nach 15 Minuten beginnt die Entstehung eines rothen Hofes um die Injectionsstelle. An beiden Seiten der Venenstämme erscheinen blassrothe Bänder.

Nach 2 Stunden starke Injection aller Gefässe. Die mittlere Hauptvene erscheint als ein 3 ccm breites, diffus rothgefärbtes Band.

Nach 24 Stunden wird das Ohr behufs mikroskopischer Untersuchung amputirt, parallel mit der Querachse in Streifen zerlegt und diese sofort fixirt.

Die histologischen Bilder zeigen eine Anhäufung von Rundzellen, insbesondere in der Umgebung der stark gefüllten Venen. In letzteren selbst sieht man in der Peripherie des Lumens eine grössere Zahl von Leukocyten als in den normalen Gefässen von Controlpräparaten.

Ueber die Wirkung des Larvengiftes auf das Gewebe des Hahnenkammes giebt folgendes Protokoll Aufschluss.

Einem gesunden Hahn werden 0,4 ccm einer Normalmaceration in die Mitte des Kammes in der Richtung von vorn nach hinten injicirt.

Sofort entsteht eine etwa bohnengrosse blutleere Stelle von weisser Farbe und scharfer Begrenzung.

Nach 15 Minuten färbt sich der ganze hintere Theil des Kammes blauroth (Stase?), wobei zugleich die Begrenzung des blutleeren Bezirkes nach hinten etwas verwaschen erscheint, wärend die vordere Kammhälfte ihre normale lebhafte Färbung behält.

70 Minuten nach der Injection beginnt die weisse, blutleere Zone sich allmählich livide bläulich roth zu färben, während auch die hintere Kammhälfte wieder hellroth wird.

Nach 24 Stunden hat sich um den Injectionsbezirk eine scharfe Demarcationslinie von dunkelblauer Farbe gebildet, und nach weiteren 24 Stunden (nach 2 Tagen) das Gewebe im Bereich der Injection in der Ausdehnung eines Zehnpfennigstückes sich graugrünlich gefärbt, stark zusammengezogen und scharf gegen das umgebende lebhaft rothe, normale Gewebe abgegrenzt.

Nach 3 Tagen beginnt das betreffende Stück nekrotisch zu werden, ohne dass an der Oberfläche ein Tropfen Flüssigkeit austritt. Der Herd lockert sich im Laufe der nächsten Tage, wird aber erst am 17. Tage nach der Injection als bohnengrosser Schorf abgestossen, so dass der Kamm in der Mitte ein mit gut geheiltem Rand umgebenes Loch zeigt. Das Thier verhielt sich zwar während des Ablaufes des Processes ruhiger als vorher, überlebte jedoch den Versuch.

Der Verlauf der Localwirkung beim Hahne unterscheidet sich insofern von den bei Kaninchen wahrgenommenen Erscheinungen, als hier kein Oedem, keine sichtbare Eiterung, kein Uebergreifen der Entzündung auf die Umgebung eintrat, der Process vielmehr den Charakter einer trockenen Nekrose hatte.

Ich habe dann endlich auch noch in einfacher Weise mich von der chemotaktischen Wirkung des Larvengiftes auf Leukocyten überzeugen können. Feine Capillarröhrchen von ,4 cm Länge wurden mit der Giftlösung gefüllt, an beiden Enden zugeschmolzen und in Alkohol keimfrei gemacht. Davon wurden 3 Stück unter aseptischen Cautelen einem erwachsenen Kaninchen unter die Haut am Rücken, an der rechten und linken Bauchseite gebracht. Nach 24 Stunden wurde ein Röhrchen, nach 2 Tagen die beiden anderen subcutan zerbrochen. Die nach einigen Tagen durch Einschnitte wieder zu zu Tage geförderten Röhrenstücke enthielten sämmtliche an beiden Enden weissliche Pfröpfe, welche, wie das Mikroskop erwies, nur aus Leukocyten bestanden. —

Die Beobachtungen an der Conjunctiva und am Ohr des Kaninchens machen es unzweifelhaft, dass wir in dem Larvengift einen Stoff besitzen, der in typischer Form den Symptomencomplex der Entzündung hervorruft. Durch diese seine Wirkung erklären sich auch die oben beschriebenen Veränderungen, welche nach subcutaner

Injection des Giftes in weiter Ausdehnung vom Applicationsorte aus in den anliegenden Geweben sich darbieten.

In zwei Punkten unterscheidet sich diese Wirkung von der anderer entzündungserregender Agentien. Einmal darin, dass im Entzündungsgebiete, wie obige Versuche am Kaninchenohr zeigen, schon kurze Zeit nach dem Beginne der Wirkung des Entzündungsreizes gelöster Blutfarbstoff auftritt. Bei der Injection unter die Haut des Rumpfes kommt dadurch offenbar die intensiv blutrothe Färbung des ödematös geschwollenen Gewebes zu Stande. Der zweite Unterschied besteht darin, dass die Wirkung des Entzündungsreizes sich auf weite Strecken fortpflanzt, wenn das Gift in das subcutane Zellgewebe gelangt. Auch vom Kaninchenohr aus haben wir in einem Falle die Wirkung bis in die Halsgegend sich fortpflanzen sehen. In den anderen Fällen war es wohl infolge der Verwendung einer schwächeren Giftlösung gelungen, die Entzündung auf einen engeren Raum einzuschränken. Jene weite Verbreitung der entzündlichen Wirkung spricht dafür, dass das hier in Frage stehende Gift mit dem Lymphstrom sich auf weitere Entfernungen unverändert verbreiten kann, während andere chemische Entzündungsreize infolge ihrer chemischen Eigenschaften durch eine directe Veränderung des Gewebes an der Applicationsstelle zurückgehalten oder doch wenigstens nicht weit über dieselbe hinaus unverändert forttransportirt werden.

Auf einen Vergleich der Wirkung des Larvengiftes mit der anderer Toxalbumine soll hier nicht näher eingegangen werden. Trotz manchen Analogien und Aehnlichkeiten stimmt es mit keinem derselben ganz überein.

Die charakteristischen Züge der Wirkung des Larvengiftes sind die Lösung des Blutfarbstoffs und die Erregung von Entzündung. Die Symptome der Vergiftung während des Lebens und die Leichenbefunde sind zum grössten Theil und ungezwungen auf diese beiden Wirkungen zurückzuführen. Die schweren Entzündungsvorgänge unter der Haut erklären das langsame Dahinsiechen der Thiere bei mehr chronischem Verlauf der Vergiftung, der mit der Hämoglobinauflösung unzertrennlich verknüpfte Untergang eines mehr oder weniger grossen Theiles der rothen Blutkörperchen den raschen tödtlichen Verlauf in acuten Fällen. Hinsichtlich der centralnervösen Symptome bei acuter Vergiftung mag es dahingestellt bleiben, in wieweit sie von der Blutveränderung oder von einer specifischen Einwirkung des Giftes auf die Nervenzellen abhängig sind.

XXIX.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Leipzig.

Ueber das Verhalten der Milchsäure im Muskel bei der Todtenstarre.

Von

A. Heffter.

Vor einigen Jahren habe ich eine Anzahl Versuche mitgetheilt[1]), die zu dem Zwecke angestellt worden waren, den Milchsäuregehalt des quergestreiften Muskels im frischen und starren Zustande, sowie bei einigen Vergiftungen kennen zu lernen. Ich war damals zu dem überraschenden Ergebniss gekommen, das bei Katzenmuskeln keine Vermehrung der Milchsäure während der Todtenstarre stattfand, während die mit Froschmuskeln angestellten Versuche ein unzweideutiges Resultat nicht hatten.

Dieser Befund war um so auffallender, als er in directem Gegensatze zu den Mittheilungen R. Boehm's[2]) stand, in denen ebenfalls von Versuchen mit Katzenmuskeln berichtet wird. Boehm gelangte aber zu Resultaten, die für eine erhebliche Vermehrung des Milchsäuregehaltes des Muskels bei der Starre sprachen. Die Annahme, das die Differenzen zwischen den Versuchen Boehm's und den meinigen in der verschiedenen Extractionsmethode begründet seien, lag sehr nahe. Allerdings hatte ein Versuch, in dem frische Muskeln mit Wasser extrahirt wurden, einen Milchsäuregehalt ergeben, der mit meinen nach der Alkoholextractionsmethode erhaltenen Werthen sehr gut übereinstimmte, so dass die Verschiedenheit der analytischen Methode anscheinend keine Rolle spielte. Aber damit war die Erklärung der abweichenden Versuchsergebnisse nur noch schwieriger oder sogar unmöglich geworden.

---

1) Archiv f. exp. Pathol. u. Pharm. B. XXXI. S. 225.
2) Archiv f. die ges. Physiol. Bd. XXIII. S. 44.

Bei der Wichtigkeit der vorliegenden Frage erschien es doch nöthig, durch genaue Muskelanalysen, die an demselben Versuchsthier nach beiden Methoden vorgenommen wurden, festzustellen, ob durch Alkohol- und Wasserextraction die gleichen Milchsäuremengen gewonnen werden konnten.

Versuch I.

Grosse graue Katze, durch Verbluten getödtet. Sofort nach dem Tode des Thieres werden die Muskeln beider Körperhälften abpräparirt und gesondert mittels der Fleischhackmaschine zerkleinert.

A. Muskeln der linken Körperhälfte. 329,9 g mit der 5fachen Menge Alkohols (96 Proc.) übergossen und kräftig durchgerührt. Nach längerem Stehen und wiederholtem Umrühren wird der Alkohol abfiltrirt, die Muskelmasse bei gelinder Wärme getrocknet und in der Reibschale fein zerrieben. Vom Filtrat wird der Alkohol abdestillirt, der Rückstand möglichst entwässert und sammt dem Muskelpulver in Soxhlet'schen Extractionsapparaten mit 96proc. Alkohol 24 Stunden extrahirt. Die alkoholische Lösung wird nach dem Erkalten vom ausgeschiedenen Fett abfiltrirt. Das alkoholische Extract beträgt 750 ccm. Davon werden 200 ccm eingedampft und der Rückstand mit wenig Wasser aufgenommen. Das Volumen beträgt 30 ccm. Diese Flüssigkeit wird mit Na_2CO_3 neutralisirt und zur Entfernung des Fettes 3mal mit Aether geschüttelt. Nach Zusatz von Phosphorsäure wird 6mal mit dem 10fachen Volumen Aether geschüttelt und auf diese Weise die Milchsäure gewonnen. Die vereinigten Aetherextracte bleiben zur Abscheidung von Wassertropfen über Nacht stehen. Der Aether wird abgegossen und destillirt. Aus dem Rückstand wird mit Zinkcarbonat das Zinklactat hergestellt.

200 ccm alkoholisches Extract liefern 0,3827 Zinklactat mit 12,03 Proc. Krystallwasser (berechnet 12,9 Proc.) = 0,2494 Milchsäure. Demnach in 329,9 g Muskeln 0,93525 Milchsäure = **0,283** Proc.

B. Muskeln der rechten Körperhälfte. 358,5 g werden in siedendes Wasser gebracht, nach 20 Minuten abcolirt und ausgepresst. Darauf kommen sie in einen Papin'schen Topf und werden 2mal je 2 Stunden lang mit erneutem Wasser gekocht. Die vereinigten Auszüge werden eingedampft. Gesammtvolum 375 ccm. Davon werden 100 ccm mit Barytwasser neutralisirt und mit dem 3fachen Volumen 96proc. Alkohols versetzt. Die gesammte Flüssigkeit wird 20 Minuten lang gekocht, bis der aus Eiweiss, Glykogen u. s. w. bestehende Niederschlag sich gut abgesetzt hat. Die darüberstehende Flüssigkeit wird durch ein Filter gegossen, der Niederschlag nochmals in wenig siedendem Wasser aufgelöst und wiederum mit 3 Vol. Alkohol in der Hitze gefällt. Schliesslich wird der Niederschlag auf einem Hartfilter abgesaugt. Von den vereinigten alkoholischen Filtraten wird der Alkohol abdestillirt, der Rückstand bis zum Volumen von 30—35 ccm eingeengt und zunächst zur Beseitigung von Fett mehrmals bei neutraler Reaction mit Aether geschüttelt. Dann wird mit Phosphorsäure angesäuert und die Flüssigkeit 6mal mit dem 10fachen Vol. Aether geschüttelt. Mit den vereinigten ätherischen Auszügen wird wie unter A. verfahren.

100 ccm des wässrigen Auszuges lieferten
0,1875 Zinklactat
0,1643 wasserfrei
0,0232 Krystallwasser = 12,37 Proc. (ber. 12,9).
Also in 100 ccm 0,1217 Milchsäure.
In 358,5 g Muskeln 0,4564 Milchsäure = **0,130** Proc.

Versuch II.

Katze, durch Strangulation getödtet. Muskeln sofort verarbeitet. Verfahren wie in Versuch I.

A. Rechte Körperhälfte 236,5 g Muskeln, Alkoholmethode. 400 ccm alkoholisches Extract.
200 ccm liefern 0,6492 Zinklactat
0,5665 wasserfrei
0,0827 Krystallwasser = 12,7 Proc. (ber. 12,9).
Demnach in 200 ccm 0,4196 Milchsäure.
236,5 g Muskeln enthalten 0,8392 Milchsäure = **0,355** Proc.

B. Linke Körperhälfte 262,3 g Muskeln, Wasserextraction. 350 ccm wässriges Extract.
175 ccm liefern 0,4960 Zinklactat
0,4320 wasserfrei
0,0640 Krystallwasser = 12,96 Proc. (ber. 12,9).
175 ccm enthalten 0,3200 Milchsäure.
Demnach sind in 262,3 g Muskeln enthalten 0,6400 Milchsäure = **0,244** Proc.

Diese beiden Versuche lassen einen ziemlich bedeutenden Unterschied zwischen den Milchsäurewerthen erkennen. Die durch Alkoholextraction erhaltenen Mengen sind denen aus dem Wasserextract gewonnenen um 0,11—0,15 Procent überlegen. Es blieb weiterhin zu prüfen, wie sich die auf die verschiedenen Methoden erhaltenen Zahlen bei dem todtenstarren Muskeln verhalten würden.

Versuch III.

Katze, durch Strangulation getödtet.

A. Linke Körperhälfte. Muskeln sofort abpräparirt und zerkleinert. Gewicht 240 g, davon

a) 100 g nach der Alkoholmethode behandelt
liefern 0,7958 Zinklactat
0,6910 wasserfrei
0,1048 Krystallwasser = 13,17 Proc. (ber. 12,9).
Demnach in 100 g Muskeln 0,5119 Milchsäure = **0,512** Proc.

b) 140 g mit Wasser extrahirt wie in Versuch I.
Es wurden erhalten 0,7690 Zinklactat
0,6725 wasserfrei
0,0965 Krystallwasser = 12,55 Proc. (ber. 12,9).
140 g Muskeln enthalten 0,4981 Milchsäure = **0,356** Proc.

B. Rechte Körperhälfte am Skelett und vom Fell bedeckt 24 Stunden im Keller aufbewahrt, vollständige Starre. Die abgeschnittenen und zerkleinerten Muskeln wiegen 211 g. Davon

a) 100 g mit Alkohol extrahirt, liefern
0,8300 Zinklactat
0,7205 wasserfrei
0,1095 Krystallwasser = 13,19 Proc. (ber. 12,9).
Also in 100 g Muskeln 0,5337 Milchsäure = **0,534** Proc.

b) 111 g Muskeln mit Wasser extrahirt, liefern
0,8110 Zinklactat
0,7025 wasserfrei
0,1085 Krystallwasser = 13,37 Proc. (ber. 12,9).
Also in 111 g Muskeln 0,5203 Milchsäure = **0,473** Proc.

Versuch IV.

Kräftiger Kater, durch Strangulation getödtet.

A. Muskeln der linken Körperhälfte sofort verarbeitet. Gewicht 240,8 g.

a) 100 g mit Alkohol behandelt, liefern
0,8285 Zinklactat
0,7210 wasserfrei
0,1075 Krystallwasser = 12,99 Proc. (ber. 12,9).
Also in 100 g Muskeln 0,5389 Milchsäure = **0,539** Proc.

b) 140,8 g mit Wasser extrahirt, liefern
0,6585 Zinklactat
0,5735 wasserfrei
0,0850 Krystallwasser = 12,89 Proc. (ber. 12,9).
Also in 140,8 g Muskeln 0,4287 Milchsäure = **0,305** Proc.

B. Muskeln der rechten Körperhälte im Zusammenhang mit Skelett und Fett im Keller 24 Stunden abfbewahrt. Ausgebildete starke Starre. Die abpräparirten und zerkleinerten Muskeln wiegen 218,5 g.

a) 100 g mit Alkohol extrahirt, liefern
0,8625 Zinklactat
0,7515 wasserfrei
0,1110 Krystallwasser = 12,87 Proc. (ber. 12,9).
Also in 100 g Muskeln 0,5617 Milchsäure = **0,562** Proc.

b) 118,5 g mit Wasser extrahirt, liefern
0,7395 Zinklactat
0,6415 wasserfrei
0,0980 Krystallwasser = 13,27 Proc. (ber. 12,9).
Also in 118,5 g Muskeln 0,4795 Milchsäure = **0,405** Proc.

Die in diesen Versuchen erhaltenen Zinklactatkrystalle waren fast immer schneeweiss, höchstens schwach geblich gefärbt. Wie die Krystallwasserbestimmungen zeigen, die mit den über Chlorcalcium bis zur Gewichtsconstanz getrockneten Krystallen ausgeführt wurden, war das erhaltene milchsaure Zink annähernd chemisch rein.

Die in den beschriebenen vier Versuchen erhaltenen Resultate stelle ich der Uebersichtlichkeit halber tabellarisch zusammen.

Nummer des Versuches	Milchsäure in Proc. nach der Alkoholmethode		Milchsäure in Proc. nach der Wassermethode	
	in frischen Muskeln	in starren Muskeln	in frischen Muskeln	in starren Muskeln
I.	0,283	—	0,130	—
II.	0,355	—	0,244	—
III.	0,512	0,534	0,356	0,473
IV.	0,539	0,562	0,305	0,405

Die durch Alkoholextraction erhaltenen Milchsäurewerthe stimmen sehr gut mit den früher von mir mitgetheilten überein. Sie zeigen, dass eine Zunahme der Milchsäure während der Ausbildung der Starre nicht stattgefunden hat.

Die durch die Auskochung mit Wasser gefundenen Zahlen sind andererseits mit den Versuchen Boehm's in vollständigem Einklang, denn die aus dem starren Muskel extrahirten Milchsäuremengen sind grösser, als die aus frischen Muskeln enthaltenen. Allerdings sind die Unterschiede in meinem Versuchen nicht ganz so gross, wie Boehm sie beobachtet hat. Jedenfalls habe ich aber bei der Anwendung der gleichen Methode die Resultate Boehm's bestätigen können.

Ich hatte schon in meiner früheren Mittheilung hervorgehoben, dass die von mir aus den frischen Muskeln isolirten Milchsäurewerthe ungefähr mit den von Boehm aus den starren Muskeln erhaltenen Quantitäten übereinstimmen. In den oben angeführten Versuchen (III und IV) ist sogar in jedem Falle die mittels Alkohol aus dem frischen Muskel erhaltene Milchsäure beträchtlicher, als die nach der Wassermethode im starren Muskel gefundene Menge. Dieser Ueberschuss beträgt bei Versuch III 0,039, in Versuch IV sogar 0,134 Proc.

Wie lässt sich die Verschiedenheit der Resultate erklären? Am nächsten liegt es offenbar, dafür die Extractionsmethode verantwortlich zu machen. Dass die Extraction mit Wasser bezüglich der milchsauren Salze Unvollkommneres leistet, als die Behandlung mit Alkohol, geht aus den obigen Versuchen sicher hervor, denn die nach der ersteren Methode erhaltenen Zahlen sind in jedem Fall kleiner. Das die todtenstarren Muskeln mit Wasser behandelt einen höheren Milchsäuregehalt ergeben, dürfte nur auf eine volkommene Extraction zurückzuführen sein. Die frischen Muskeln erhalten durch die Einwirkung des siedenden Wassers eine ausserordentliche, der

Zerkleinerung hinderliche Zähigkeit, wie Jedem bekannt ist, der sich mit der Analyse des Muskelfleisches beschäftigt hat. Wesentlich besser, und das hat schon Boehm (a. a. O. p. 46) hervorgehoben, lassen sich die todtenstarr gewordenen Muskeln zerkleinern und extrahiren. Wahrscheinlich wird durch die chemischen Vorgänge bei der Starre das Muskelgewebe lockerer und für Wasser durchgängiger, so dass eine Auslaugung der wasserlöslichen Substanzen weit vollständiger erfolgen kann, als im frischen Muskel, wo durch die rasche Coagulation der Eiweisskörper in der Siedehitze ein Theil der löslichen Bestandtheile fest eingeschlossen wird. Dieser Nachtheil fällt bei der Alkoholmethode, bei der die Zerkleinerung des Muskels bis zur feinsten Pulverform getrieben werden kann, ganz fort. Man erhält daher die gesuchte Milchsäuremenge nahezu quantitativ gleich aus dem frischen und starren Muskel.

Schliesslich ist es noch ein Umstand, der die Genauigkeit der Milchsäurebestimmung im Wasserextract beeinflusst, die Erzeugung des glykogen- und eiweisshaltigen Niederschlages mittelst Alkohol. Diese Procedur ist leider nicht zu umgehen, weil nur auf diese Weise eine eiweissfreie Lösung erhalten werden kann, die sich ohne lästige Emulsionsbildung wiederholt mit Aether ausschütteln lässt. Dieser Niederschlag wird eine ziemliche Menge Lactat mitreissen und muss daher, wie oben in Versuch I geschildert worden ist, noch mals gelöst und von Neuem gefällt werden. Dass es aber trotzdem nicht gelingt, ihn völlig von milchsaueren Salzen zu befreien, geht aus folgenden Zahlen hervor:

Die bei Versuch IV Ab und IV Bb mit Alkohol erhaltenen Niederschläge werden mit phosphorsäurehaltigem Wasser einige Zeit gekocht. Das Filtrat wird mit Aether ausgeschüttelt. Aus dem nach Abdestilliren des Aethers verbleibenden Rückstand wird erhalten:

A (frische Muskeln) 0,034 Zinklactat
B (starre Muskeln) 0,011 Zinklactat.

Diese Zahlen lehren, dass gar nicht unbeträchtliche Mengen von Milchsäure von dem Niederschlag festgehalten werden können, so dass bei dem Extractionsverfahren mit Wasser zu niedrige Werthe gefunden werden.

Ferner ist hier noch von einem Versuch zu berichten, der Aufklärung darüber verschaffen sollte, ob durch das Zerkleinern der frischen Muskeln in der Hackmaschine eine Bildung und Zunahme von Milchsäure bewirkt würde. Diese Anschauung haben manche Forscher ausgesprochen, und es ist natürlich für die Zuverlässigkeit der oben angeführten und der früheren Versuche wichtig, ihre Richtigkeit zu prüfen.

Versuch V.

Eine Katze, mittlerer Grösse, wird strangulirt.

A. Sofort nach dem Tode werden die Muskeln der linken hinteren Extremität möglichst rasch und ohne Verletzung abgelöst, gewogen und unzerkleinert in 1 Liter siedenden 95 proc. Alkohol gebracht. Nach 25 Minuten dauerndem Kochen werden sie herausgenommen, fein zerschnitten und mit kaltem Alkohol übergossen. Nach einiger Zeit wird der Alkohol abfiltrirt. Die Muskeln werden getrocknet, gepulvert und sammt dem entwässerten Destillationsrückstande der vereinigten alkoholischen Auszüge in den Extractionsapparat gebracht. Das weitere Verfahren ist wie sonst.

135,5 g Muskeln liefern 0,7615 Zinklactat
0,6710 wasserfrei
0,0905 Krystallwasser = 11,88 Proc. (ber. 12,9).

0,6710 Zinklactat entsprechen 0,4970 Milchsäure
= **0,367** Proc. Milchsäure.

B. Die Muskeln der rechten Hinterextremitäten werden sofort nach dem Tode mit der Fleischhackmaschine zerkleinert und in der gewöhnlichen Weise mit Alkohol behandelt.

123,0 g Muskeln liefern 0,6090 Zinklactat mit 0,0740 Krystallwasser = 12,1 Proc. (ber. 12,9).

0,5350 Zinklactat wasserfrei entsprechen 0,3963 Milchsäure
= **0,322** Proc.

Durch die obigen Versuche III und IV ist meines Erachtens von Neuem der Nachweis geführt, dass eine Bildung von Milchsäure bei der Todtenstarre nicht stattfindet. Ferner ist gezeigt worden, dass die Extraction der Muskeln mit Wasser unvollkommen und nicht geeignet ist, sämmtliche milchsaure Salze aus dem frischen Muskel zu gewinnen, während der Muskel im todtenstarren Zustande seines lockeren Gefüges wegen der Extraction zugänglicher ist. Hierdurch finden die abweichenden Resultate R. Boehm's eine genügende Erklärung.

Schliesslich ist durch Versuch V gezeigt worden, dass durch die bei der mechanischen Zerkleinerung der Muskeln stattfindende Reizung keine Milchsäure gebildet wird.

Gegen meine früheren Versuche und die daraus gefolgerten Schlüsse sind von Röhmann[1]) verschiedene Einwände erhoben worden, auf die hier kurz eingegangen werden soll.

Zunächst seien einige auf irrthümlicher Auffassung beruhende Punkte berichtigt. Röhmann sagt a. a. O. S. 597: „Die Auffassung von ..... Heffter, dass sich die Acidität des Muskels bei

1) Archiv f. die ges. Physiol. Bd. LV. S. 589. 1894.

der Todtenstarre nicht ändere, ist also zum mindesten in dieser allgemeinen Fassung unrichtig." Demgegenüber sei darauf hingewiesen dass am Schlusse meiner Arbeit zu lesen ist: Bei der Todtenstarre erfährt die Acidität eine geringe, aber regelmässige Zunahme.

Ferner wirft mir Röhmann vor, ich hätte, um Phosphate im alkoholischen Muskelextract nachzuweisen, dieses direct mit Magnesiamischung versetzt. Das wäre allerdings ein grober Fehler meinerseits gewesen. Indessen hat Röhmann übersehen, dass z. B. auf S. 266 ausführlich erwähnt wird, dass das Extract nach dem Verjagen des Alkohols mit Wasser aufgenommen und dann mit Magnesiamixtur versetzt worden ist. Der Ausdruck „direct gefällt" ist nur gebraucht worden, um die präformirte Phosphorsäure gegenüber der beim Veraschen aus Lecithin entstehenden zu bezeichnen.

Die übrigen Einwände Röhmann's betreffen sämmtlich das von mir behauptete Vorkommen von freier Milchsäure im Muskel.

Röhmann hat früher [1]) die Anwesenheit freier Milchsäure im alkoholischen und wässerigen Muskelextract geleugnet. Seine Versuche zeigen, dass sowohl aus dem alkoholischen Auszug wie aus der wässerigen Lösung von Extractum carnis Liebig mit Aether Milchsäure gewonnen werden kann.

Da die von Röhmann erhaltenen Werthe wesentlich niedriger sind, als die meinigen, habe ich die Bestimmungen wiederholt.

Das Alkoholextract von 25 g Fleischextract lieferte 0,4275 wasserfreies Zinklactat = 0,316 Milchsäure = **1,264** Proc.

In einem zweiten Versuche wurden aus der gleichen Menge Extract erhalten 0,5375 wasserfreies Zinklactat = 0,397 Milchsäure = **1,588** Proc.

Diese Zahlen stimmen mit den früher von mir mitgetheilten (1,105 und 1,957 Proc. Milchsäure) gut überein.

Auch aus der wässerigen Lösung des Fleischextractes habe ich mehr freie Milchsäure erhalte nals Röhmann. 25 g Fleischextract lieferten 0,2005 Zinklactat mit 12,1 Proc. Krystallwasser, in einem zweiten Versuch 0,1560 Zinksalz mit 13,8 Proc. Wasser.

Röhmann hat an der Hand mehrerer Versuche dargelegt, dass die im Alkoholextract des Muskels sich findende freie Milchsäure erst bei der Extraction aus den milchsauren Salzen abgespalten wird, weil eine Verschiebung der Lösungsverhältnisse eingetreten ist. Diese Angaben sind völlig zutreffend. Sie erklären aber nicht die Entstehung der gesammten Menge der freien Milchsäure, sondern nur eines Theiles

---

1) Archiv f. die ges. Physiol. Bd. L. S. 95.

derselben. Denn, wie R. Boehm früher zeigte, und wie auch Röhmann bestätigen konnte, enthält der wässrige Muskelauszug Milchsäure, die mit Aether ausgeschüttelt werden kann, also nicht durch Basen neutralisirt ist.

Trotz dieser Beobachtungen kann sich Röhmann nicht dazu bekennen, dass im Muskel freie Milchsäure enthalten ist, und meint, dass diese Milchsäure erst im Wasserextract durch primäre Phosphate aus milchsauren Salzen freigemacht werde. Nach seiner Anschauung verlaufen die chemischen Vorgänge also folgendermaassen: Die im Muskel entstehende Milchsäure wird durch Dikaliumphosphat neutralisirt, wobei sich Kaliumlactat und Monophosphat bildet. Im wässerigen Extract wirkt dieses primäre Phosphat wieder auf das Kaliumlactat ein und macht Milchsäure frei.

Die bereits von Hoppe-Seyler ausgesprochene Ansicht, dass das im Muskel reichlich vorhandene secundäre Kaliumphosphat im Stande sei, die sich bildende Milchsäure vollständig zu neutralisiren, ist schon aus theoretischen Gründen anfechtbar. Doch lässt sich auch experimentell nachweisen, dass diese Anschauung nicht zutreffend ist.

Eine Lösung von 2 Mol. Dikaliumphosphat (3,48 g) und 1 Mol. Milchsäure (0,90 g) in 100 ccm Wasser wurde wiederholt mit Aether geschüttelt. Aus dem Destillationsrückstand des Schüttteläthers wurden erhalten 0,0435 g Zinklactat (wasserfrei) = 0,032 Milchsäure.

Es wird also trotz der zweifach äquivalenten Menge des Dikaliumphosphats nicht sämmtliche Milchsäure neutralisirt. Ein, wenn auch kleiner Theil derselben bleibt ungebunden.

Es handelt sich hier um das von den physikalischen Chemikern genauer studirte Theilungsverhältniss einer Basis zwischen zwei Säuren. Da hier eine mehrbasische Säure und die Bildung saurer Salze in Betracht kommt, so ist die rechnerische Behandlung des Gleichgewichtszustandes vorläufig nicht durchführbar[1]).

Um den Vorgang ganz grob zu veranschaulichen, können wir uns vorstellen, dass Milchsäure mit einer schwächeren Säure KH_2PO_4 um die Basis KOH concurrirt.

Bekanntlich entspricht die Dissociation des zweiten Wasserstoffions der Phosphorsäure der einer sehr schwachen Säure[2]). Die

1) Nernst, Theoretische Chemie. Stuttgart 1893. S. 414.

2) W. Ostwald, Die wissenschaftlichen Grundlagen der analytischen Chemie. Leipzig 1894. S. 175.

Lösung eines primären Phosphats reagirt sauer, enthält also Wasserstoffionen, die von der Dissociation des einwerthigen Anions H_2PO_4 herrühren:



$$H_2PO'_4 = HPO''_4 + H'.$$

Da in dem obigen Falle die Menge der vorhandenen Basis ungenügend ist, um beide Säuren zu sättigen, so wird jede nach der Maassgabe ihrer Affinität, d. h. ihres Dissociationszustandes einen Bruchtheil der Basis in Anspruch nehmen. Ausserdem wird ein Theil jeder Säure in mehr oder weniger dissociirtem Zustande vorhanden sein. Da aber beide Säuren schwach sind, und die Dissociation durch Gegenwart von Neutralsalzen stark zurückgedrängt ist, so ist die Menge der freien H-Ionen sehr klein. Hierdurch wird es möglich, die Milchsäure vortheilhaft auszuschütteln.[1])

Demnach ist die Ansicht, dass das im Muskel vorhandene Dikaliumphosphat im Stande sei, die entstehende Milchsäure vollständig zu binden, nicht zutreffend, da angenommen werden muss, dass in dem stark wasserhaltigen Muskelgewebe die Säuren und Salze ebenso dissociirt sind, als wenn sie sich in wässeriger Lösung von entsprechender Verdünnung befinden.[2])

Den zweiten Grund gegen die Anwesenheit freier Milchsäure im Muskel sieht Röhmann in dem Verhalten des Muskels zu blauem Lackmoidpapier. Dagegen lässt sich einwenden, dass auch das wässerige Muskelextract, aus dem sich mit Aether Milchsäure ausschütteln lässt, trotzdem blaues Lackmoidpapier nicht röthet. Dieser Farbstoff ist, da er selbst eine mittelstarke Säure ist, zum Nachweis schwächerer Säuren nicht geeignet, denn er bedarf einer verhältnissmässig grossen Concentration von Wasserstoffionen, um sich in die rothe, nicht dissociirte Verbindung zu verwandeln. Vom Lackmoid gilt ungefähr das Gleiche, was Ostwald[3]) vom Methylorange ausführt: es giebt bei schwachen Säuren keine scharfe Reaction. Aus diesem Grunde kann ich in dem Verhalten das Lackmoidpapieres keinen zwingenden Beweis für die Abwesenheit freier Michsäure sehen.

Nach den Anschauungen der modernen physikalischen Chemie sind die den Säuren gemeinsamen eigenthümlichen Wirkungen — also auch ihre Wirkung auf Farbstoffe — in den hier in Frage kom-

---

1) W. Ostwald, Die wissenschaftlichen Grundlagen der analytischen Chemie. Leipzig 1894. S. 84.

2) In dem obigen Versuch ist aus praktischen Gründen eine stärkere Concentration gewählt.

3) a. a. O. S. 105.

menden Concentrationen nur als die Wirkungen der Wasserstoffionen anzusehen. Der Muskel oder das Muskelextract reagirt sauer, wenn freie Wasserstoffionen zugegen sind. Aus diesem Grunde kann man die Frage, welche Säure im Muskel es ist, die das braune Curcumapapier gelb färbt oder blaues Lackmuspapier röthet, gar nicht beantworten, denn diese Veränderungen werden nur durch die im dissociirten Zustande vorhandenen Wasserstoffionen bewirkt. Diese Ionen entsprechen aber den im Muskel vorhandenen Milchsäure-, Phosphorsäure- oder anderen Säureanionen nach Maassgabe ihrer Dissociation. Wären die Dissociationsconstanten dieser Säuren genau bestimmt, so liesse sich allerdings feststellen, ein wie grosser Bruchtheil der freien H-Ionen auf jede Säure entfällt. Gegenwärtig sind wir aber nicht im Stande, eine derartige Rechnung auszuführen.

Soweit daher acidimetrische Methoden mit Anwendung von Indicatoren zur Untersuchung des Muskels gebraucht werden, können derartige Bestimmungen nur lehren, dass das Extract des frischen Muskels wenig, das des starren und tetanisirten mehr Wasserstoffionen enthält. Ueber die Natur der vorhandenen und entstehenden Säuren sagen sie nichts aus.

XXX.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Leipzig.

Ueber einige Bestandtheile von Rhizoma Pannae.

Ein Beitrag zur Kenntniss der Filixsäuregruppe.

Von

A. Heffter,

Das Rhizom des in Südafrika einheimischen Farnkrautes Aspidium athamanticum wird von den Kaffern unter dem Namen Uncomocomo seit langer Zeit als Anthelminthicum angewendet. Auch in Deutschland, wohin gegenwärtig ein regelmässiger Import stattfindet, benutzen es einzelne Aerzte hier und da als prompt wirkendes Bandwurmmittel.

Die Droge ist im hiesigen pharmakologischen Institut schon mehrfach Gegenstand der Untersuchung gewesen: 1891 berichtete Kürsten [1]) über den anatomischen Bau des Rhizoms und die Isolirung eines krystallinischen Bestandtheiles, der, in mancher Beziehung der Filixsäure sehr ähnlich, den Namen „Pannasäure" erhielt. Später stellte Döllken auf Boehm's Veranlassung Versuche über die Wirksamkeit der Pannasäure an Thieren an, die ein völlig negatives Resultat hatten. Hierdurch sah sich Herr Prof. Boehm [2]) veranlasst, die Droge einer erneuten Untersuchung zu unterziehen, wobei es gelang, einen in leicht röthlich gefärbten Nadeln krystallisirenden Körper aufzufinden, der sich durch einen wesentlich niedrigeren Schmelzpunkt und einige Reactionen deutlich von Kürsten's Pannasäure unterschied. Die wichtigste Verschiedenheit bestand aber darin, dass der neu isolirte Stoff, der vorläufig als „wirksame Pannasäure" bezeichnet wurde, für Frösche intensiv giftig war, und zwar charakterisirte er sich als eminentes Muskelgift. Schon wenige Milligramme vernichteten innerhalb von 30—60 Minuten die Muskelerregbarkeit vollständig.

Die damals isolirten Mengen wirksamer Pannasäure waren zu

1) Archiv d. Pharmacie. Bd. XXIX. 1891.

2) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXV. 1894.

klein, um eine genauere Erforschung der Zusammensetzung und Eigenschaften dieses Körpers zu gestatten. Ich habe daher vor längerer Zeit begonnen, das Pannarhizom von Neuem auf seine wirksamen Bestandtheile zu untersuchen. Dabei ist nach derselben Methode verfahren worden, die R. Boehm [1]) neuerdings bei der Erforschung des ätherischen Filixextractes angewandt hat.

Aus 20 kg der Droge wurden auf demselben Wege, der bei der Darstellung des officinellen Extract. Filic. aether. eingeschlagen wird, 1030 g (= 5,1 Proc.) ätherisches Extract gewonnen. Es besass braunrothe Farbe, einen eigenthümlichen, nicht unangenehmen Geruch und wesentlich festere Consistenz, als das Filixextract. Der letzteren Eigenschaft wegen war nicht ganz das gleiche Gewicht an Magnesia usta zur Herstellung einer gleichmässigen trockenen Verreibung erforderlich. Das hieraus dargestellte „Rohpannin" wurde als hellrosa gefärbtes Pulver in einer Ausbeute von 26,5 Proc. erhalten. Bei Thierversuchen erwies sich dieses Präparat als wirksam.

Zur weiteren Behandlung des Rohpannins schlug ich folgenden Weg ein. Bei wiederholter Einwirkung von niedrigsiedendem Petroleumäther in der Kälte löste sich bis auf etwas rothes Harz alles auf. Die vereinigten Lösungen wurden abdestillirt und der dicke Rückstand in möglichst wenig absolutem Alkohol unter Erwärmen gelöst. Sehr bald erfolgten ölige Abscheidungen, die bei weiterer Abkühlung krystallinisch erstarrten. Aus der von diesen dunkelroth gefärbten Krystallmassen durch Absaugen getrennten Mutterlauge konnten durch Zusatz von absolutem Alkohol noch zweimal neue Abscheidungen erhalten werden; diese erfolgten aber erst nach tage- bis wochenlangem Stehen im verkorkten Kolben. Die gesammelten Krystalle wurden durch vielmaliges Umkrystallisiren aus heissem Alkohol gereinigt und dadurch in Form citronengelber solider Prismen erhalten.

Ueber Zusammsetzung und Eigenschaften dieses neuen Körpers, für den ich den Namen Flavopannin vorschlage, soll weiter unten berichtet werden; jetzt will ich zunächst die weitere Verarbeitung des Rohpannins schildern.

Die verbleibende alkoholische Mutterlauge wurde im Vacuum vom Alkohol befreit und der dunkelrothe harzartige Rückstand in wenig Aether gelöst. Durch Zusatz von leichtsiedendem Petroläther konnte eine reichliche Menge hellrothes Harz pulverig gefällt werden. Vom Filtrat wurde der Petroläther abdestillirt und der Rückstand wieder mit Alkohol aufgenommen. Das eben geschilderte Verfahren

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXVIII. S. 35. 1896.

hatte den Zweck, das sich beim längeren Stehen der Rohpanninlösungen bildende Harz, das der Abscheidung der Krystalle sehr hinderlich ist, zu entfernen. In Alkohol ist es sehr leicht löslich, weniger in Aether, dagegen ganz unlöslich in Petroläther.

Die sich aus der alkoholischen Lösung des Destillationsrückstandes ausscheidenden Krystalle waren locker und schwammig; zunächst röthlich gefärbt, konnten sie durch wiederholtes Umkrystallisiren aus heissem Alkohol entfärbt werden. Die ersten Portionen bestanden aus einem Gemenge von zwei Körpern: den gelben Prismen des Flavopannins und den weissen Krystallkugeln einer neuen Substanz, während die späteren Abscheidungen ausschliesslich aus den letzteren bestanden.

Die Trennung des Gemisches bot viel Schwierigkeit. Nachdem ich verschiedene Lösungsmittel und Gemenge von solchen — unter anderen auch das von Poulsson[1]) zur Trennung seiner Polystichumsäuren benutzte Methylalkohol- Chloroform-Gemisch vergeblich versucht hatte, gelang die Trennung auf folgende Weise: Wurden die Krystalle in siedendem Aceton gelöst, so schieden sich zuerst die gelben Krystallrosetten des Flavopannins ab und erst nach einiger Zeit die weissen Körner oder Kugeln des anderen Körpers — übrigens eine auffallende Aehnlichkeit mit dem Verhalten der Polystichumsäuren! Goss man früh genug, ehe die weissen Krystalle erschienen, die Mutterlauge ab, so erhielt man die Flavopanninkrystalle so wenig verunreinigt, dass sie nach nochmaligem Umkrystallisiren aus Aceton und Aether vollkommen rein waren. Dieses Verfahren glückte aber nur so lange, als der weisse Körper nicht in zu grosser Menge vorhanden war, in welchem Falle er sich gleichzeitig mit dem Flavopannin ausschied. Dann blieb nichts übrig, als durch mechanisches Auslesen die gelben Drusen so weit als möglich abzusondern und von Neuem durch fractionirte Krystallisation aus Aceton zu trennen. Durch dieses mühsame und langwierige Verfahren konnten noch kleine Mengen reines Flavopannin erhalten werden.

Der theils durch Trennung vom Flavopannin, theils in den späteren Krystallisationen einheitlich erhaltene Körper soll Albopannin genannt werden. Ueber ihn wird unten näher berichtet werden.

Die Mutterlauge des Albopannins trocknete über Schwefelsäure schliesslich zu einer firnissartigen Masse ein. Als erneutes Behandeln mit viel Petroleumäther, wodurch wiederum erhebliche Mengen von Harz entfernt wurden, nicht zur Krystallisation führte, griff ich zu

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXV. S. 97.

einem ähnlichen Verfahren, wie es Boehm zur Isolirung der Flavvaspidsäure und des Aspidinins benutzte. Die Masse wurde in einer gerade genügenden Menge Aether gelöst und diese Lösung im Scheidetrichter so oft mit 15 proc. Sodalösung geschüttelt, als diese sich noch erheblich färbte. Die vereinigten alkalischen Lösungen wurden sofort mit reinem Aether behandelt, solange dieser etwas aufnahm, dann angesäuert und wiederum mit Aether geschüttelt. Die Mutterlauge wird so in drei Theile zerlegt:

a. Aus der Sodalösung in den Aether übergegangener Antheil: Nachdem mit Petroleumäther reichliche Mengen Harz entfernt worden waren, schieden sich kleine Mengen Flavopannin aus.

b. Der von der Ausschüttelung der angesäuerten Sodalösung resultirende Aether gab nach Entfernung des Harzes reichliche Mengen Albopannin.

c. Aus dem mit Sodalösung behandelten Aether schied sich sehr bald eine beträchtliche Menge rothgefärbter, sehr feiner, verfilzter Nadeln aus, die nach wiederholtem Umkrystallisiren aus starkem Weingeist lichtgelb erhalten wurden. Aus der Bestimmung des Schmelzpunktes und den übrigen Eigenschaften ergab sich, dass hier die von Kürsten aufgefundene Pannasäure vorlag.

Ausser den angegebenen drei Körpern war aus dem Rohpannin keine andere krystallinische Verbindung zu isoliren. Ueber Eigenschaften, Zusammensetzung und Wirkung der neu aufgefundenen Stoffe soll nun Näheres berichtet werden.

I. Flavopannin.

Wie oben erwähnt, wurde das Flavopannin durch sehr oft wiederholtes Umkrystallisiren aus heissem Alkohol in citronengelben Prismen erhalten. Dabei stieg der Schmelzpunkt allmählich von 126 auf 140°, wo er constant blieb. Durch weiteres Umkrystallisiren aus Aether wurde schliesslich der Schmelzpunkt auf 151° erhöht und blieb dann auch beim Umkrystallisiren aus anderen Lösungsmitteln constant.

Das Flavopannin löst sich leicht in Aether, Benzol und Essigäther, weniger in Aceton, aus dem es in prächtigen, zu Rosetten vereinigten, 5 mm langen Primsen anschiesst, siedendem Aethyl- und Methylalkohol, dagegen gar nicht in Petroleumäther und Wasser. In den wässerigen Lösungen der Aetzalkalien ist es leicht mit gelber Farbe löslich, langsam und ohne Kohlensäureentwicklung in Alkalicarbonatlösungen.

Die Substanz schmilzt glatt bei 151° zu einer hellgelben Flüssigkeit, die beim Abkühlen nicht wieder krystallinisch erstarrt.

Die alkoholische Lösung reagirt nicht auf Lackmuspapier, wird weder durch Bleiacetat-, noch durch Kupferacetatlösung gefällt und giebt, mit einem Tropfen Eisenchloridlösung versetzt, eine rothbraune Färbung.

In concentrirter Schwefelsäure löst sich Flavopannin mit intensivgelber Farbe, die sich beim Erwärmen auf dem Wasserbad durch Orange nach Scharlachroth ändert, wobei der Geruch nach Butter- säure auftritt.

Ammoniakalische Silberlösung wird schon beim schwachen Erwärmen kräftig reducirt, dagegen Fehling'sche Lösung nicht.

Die Ausbeute an Flavopannin war ausserordentlich gering (ca. 0,8 Proc. des Aetherextractes), da durch das häufige Umkrystallisiren viel verloren ging.

Analysen:

I. 0,2044 bei 100° getrocknet lieferten
0,1305 H_2O = 0,0145 H = 7,09 Proc.
0,4839 CO_2 = 0,1320 C = 64,56 „

II. 0,1955 bei 100° getrocknet lieferten
0,1227 H_2O = 0,0136 H = 6,96 Proc.
0,4589 CO_2 = 0,1252 C = 64,02 „

Moleculargewichtsbestimmung nach der Gefriermethode.

Lösungsmittel Benzol (Constante = 50).

Benzol in g	Subst. in 100 g Benzol	Erniedrigung	Moleculargewicht
19,56	2,680	0,325°	412
—	5,467	0,650°	420
—	6,799	0,790°	430
		Mittel	420

Die Methoxylbestimmung nach Zeisel ergab:
0,4478 Substanz lieferten 0,2701 AgJ = 0,03567 = 7,97 Proc. OCH_3.

Aus den erhobenen Resultaten ergiebt sich die Formel:



$C_{21}H_{26}O_7 = C_{20}H_{23}O_6(OCH_3)$

	Berechnet	Gefunden
C	64,62	im Mittel 64,29
H	6,67	„ „ 7,02
OCH_3	7,95	„ „ 7,97
Mol.-Gew.	390	„ „ 420

Pharmakologische Wirkung. Zu den Versuchen dienten wässerige, 0,5 — 1,0 proc. mit Hilfe von etwas Natriumcarbonat hergestellte Lösungen, Die tödtliche Gabe ist für die beiden Froscharten gleich und fängt mit 1 mg an; bei grösseren Thieren sind 3 mg erforderlich.

Die Wirkung beginnt 10—30 Minuten nach der Injection mit Unregelmässigkeit der Athemzüge, die auch nach und nach flacher werden. Bisweilen beobachtete man Aufsperren des Maules. Nach 20—40 Minuten tritt in der Regel völliges Aufhören der Respiration ein. Meist ist die Bewegungsfähigkeit bis dahin ganz normal oder nur wenig beeinträchtigt, auch Reflexe und Sensibilität sind wohl erhalten. Sehr rasch entwickelt sich nun eine Verminderung der Muskelfunction bis zur totalen allgemeinen Paralyse. Der Kopf sinkt herab, und das Thier liegt platt auf der Unterlage. Reizerscheinungen sind weder im Beginn, noch im späteren Stadium der Vergiftung zu beobachten.

Der zeitliche Ablauf der Wirkung ist weniger von der Grösse der Gabe, als von der Invidualität des Versuchthieres abhängig.

Die Paralyse beginnt im Mittel 30 Minuten nach der Injection und hat nach 40—60 Minuten ihren höchsten Grad erreicht. Die Erregbarkeit der Muskeln ist sowohl für directe wie für indirecte Reizung stark vermindert oder theilweise ganz aufgehoben. Auffallend ist hierbei das verschiedenartige Verhalten einzelner Muskeln gegenüber der schädigenden Wirkung des Giftes. Man kann schon während der Entwicklung der Paralyse bemerken, dass die Streckung der Hinterextremitäten verhältnissmässig kräftig erfolgt, die Flexions- und Adductionsbewegungen aber nur mühsam und schwerfällig ausgeführt werden. Bei der directen elektrischen Reizung der Muskeln zeigt sich nun ganz regelmässig, dass die Flexoren und Adductoren des Oberschenkels entweder gar nicht oder nur bei sehr starken Strömen reagiren, während die Extensoren schon bei geringerem Rollenabstand des Schlittenapparates sich kräftig contrahiren. Ein Unterschied in der Erregbarkeit zwischen den Muskeln beider Extremitäten konnte nicht festgestellt werden.

Das Herz unterliegt ebenfalls der Giftwirkung. Am Ende der Vergiftung steht es entweder in Diastole still oder contrahirt nur selten und unregelmässig.

Folgende Versuchsprotokolle mögen das Obige erläutern:

Versuch I. 1. October 1896. Mittelgrosse Esculenta.

5 h. 28 m. Flavopannin in den Brustlymphsack.

5 h. 50 m. Athmung unregelmässig und selten.

5 h. 55 m. Wiederholtes Aufsperren des Maules. Das Thier erträgt die Rückenlage.

6 h. — m. Respirationsstillstand. Beginnende Paralyse. Der Kopf sinkt herab.

6 h. 10 m. Totale Lähmung.

6 h. 15 m. Directe Muskelreizung mit starken Strömen (Rollenabstand 5 cm) ohne Wirkung.

6 h. 20 m. Das freigelegte Herz schlägt sehr langsam.

Versuch II. 2. October 1896. Mittelgrosse Esculenta.

4 h. 13 m. 3 mg Flavopannin injicirt.

4 h. 27 m. Athmung unregelmässig. Bewegungen kräftig und lebhaft.

4 h. 33 m. Athemstillstand. Motilität unverändert.

4 h. 37 m. Beginnende Paralyse der Vorderextremitäten. Der Kopf sinkt herab.

4 h. 44 m. Allgemeine fibrilläre Zuckungen.

4 h. 46 m. Totale Lähmung.

4 h. 50 m. Herz freigelegt: 10 Pulse in der Minute.

5 h. 5 m. Reizung des N. isch. erfolglos. Directe Reizung: Die Extensoren reagiren bei 11 cm Rollenabstand, die Flexoren erst bei 6 cm.

5 h. 55 m. Diastolischer Herzstillstand.

Versuch III. 2. October 1896. Grosse Temporaria.

9 h. 56 m. 5 mg Flavopannin in den Brustlymphsack.

10 h. 15 m. Athmung sehr oberflächlich. Das Thier springt noch kräftig.

10 h. 30 m. Respirationsstillstand.

10 h. 42 m. Paralyse, das freigelegte Herz schlägt 12 mal in der Minute.

11 h. — m. Bei directer Muskelreizung reagiren die Extensoren bei 5 cm Rollenabstand, die Flexoren gar nicht.

11 h. 20 m. Herzstillstand in Diastole. Die Extensoren sind mit den stärksten Strömen nicht erregbar.

Das geschilderte Vergiftungsbild entspricht fast genau den Erscheinungen, die Handmann durch Kosotoxin bei Froschen entstehen sah: Hier wie dort sind die Hauptsymptome die periphere Muskelwirkung, die wesentlich auf einer directen Schädigung der Muskelfaser beruht, und die Störung der Herzthätigkeit, die wohl auch als Muskelwirkung aufzufassen ist. Das centrale Nervensystem wird allem Anschein nach wenig betroffen.

II. Albopannin.

Das durch mehrmaliges Umkrystallisiren aus Alkohol gereinigte Albopannin schmolz constant bei 135°. Nach zweimaligem Umkrystallisiren aus Aether stieg der Schmelzpunkt auf 147°. Bei dieser Temperatur schmilzt das Albopannin zu einer farblosen Flüssigkeit, die beim Abkühlen krystallinisch erstarrt.

Es scheidet sich aus Alkohol in seideglänzenden weissen Nadeln ab, aus Aether, in dem es sehr leicht löslich ist, in undeutlichen Nädelchen. Sehr reichlich löst es sich ferner in Benzol, Essigäther

und Eisessig, weniger leicht in Aceton und siedendem Aethylalkohol, gar nicht in Petroleumäther und Wasser.

Kali-, Natronlauge und Ammoniak lösen es mit schwachgelber Farbe, die sich beim Erhitzen nicht verändert. Auch in Alkalicarbonatlösungen ist es löslich, und zwar leichter als Flavopannin.

Die alkoholische Lösung wird durch Eisenchlorid dunkelbraunroth gefärbt. Durch Blei- oder Kupferacetatlösung wird sie nicht gefällt.

In concentrirter Schwefelsäure löst sich Albopannin farblos auf. Beim Erwärmen auf dem Wasserbade wird die Lösung unter Auftreten von Buttersäuregeruch citronengelb.

Ammoniakalische Silberlösung wird auch bei andauerndem Kochen nur sehr wenig reducirt.

Die Ausbeute war ungefähr der des Flavopannins entsprechend.

Analysen:

I. 0,1877 Substanz bei 100° getrocknet gaben
0,1121 H_2O = 0,01233 H = 6,57 Proc.
0,4444 CO_2 = 0,1212 C = 64,57 „

II. 0,1835 Substanz bei 100° getrocknet gaben
0,1090 H_2O = 0,01211 H = 6,60 Proc.
0,4363 CO_2 = 0,11908 C = 64,89 „

Moleculargewichtsbestimmung nach der Gefriermethode.

Lösungsmittel Benzol (Constante = 50).

Benzol in g	Subst. in 100 g Benzol	Erniedrigung	Moleculargewicht
8,84	1,729	0,215°	402
—	3,521	0,425°	414
—	5,397	0,645°	419
			Mittel 412

Hieraus berechnet sich die Formel $C_{21}H_{24}O_7$.

Berechnet		Gefunden
C	64,94	im Mittel 64,73
H	6,19	„ „ 6,59
Mol.-Gew.	388	„ „ 412

Das Albopannin enthält keine Methoxylgruppen.

Pharmakologische Wirkung. Bei der Beschreibung der an Fröschen durch Albopannin hervorgerufenen Symptome kann ich mich kurz fassen. Erstens ist der von Boehm (a. a. O.) als wirksame Pannasäure in seinen Wirkungen bereits beschriebene Körper offenbar ein nicht ganz reines Albopannin gewesen, wie aus seinem Verhalten zu concentrirter Schwefelsäure hervorgeht (citronengelbe Färbung beim Erwärmen); und zweitens ist die Albopanninwirkung in ihren Haupt-

zügen mit der des Flavopannins identisch. Dosen von 3—5 mg führen in 50—100 Minuten zu totaler Aufhebung der Muskelerregbarkeit und Herzstillstand. Wenn bei den Versuchen von Boehm-Döllken die toxische Dosis zu 1 mg gefunden wurde, so bin ich geneigt, diesen abweichenden Befund auf Rechnung der Versuchsthiere zu setzen, da jene Versuche mit Sommerfröschen angestellt worden sind. In meinen Versuchen, zu denen ausschliesslich Winterfrösche benutzt wurden, konnte durch 1—2 mg Albopannin, von einer geringen Beeinträchtigung der Respiration abgesehen, niemals eine deutliche Wirkung erzielt werden.

Als kleine Abweichungen von der Flavopanninvergiftung, die aber durchaus nicht constant auftreten, seien hervorgehoben, dass die Muskellähmung in der Regel früher eintritt, als der Respirationsstillstand, und dass infolge des Starrwerdens der Vorderextremitäten der Kopf nicht herabsinkt.

III. Pannol.

Da für den Säurecharakter der sogenannten Pannasäure keinerlei Beweise zu erbringen sind, dürfte es sich wohl empfehlen, diese Bezeichnung fallen zu lassen. Ich möchte daher vorschlagen, diese Substanz Pannol zu nennen.

Kürsten konnte das Pannol in einer Ausbeute von 0,15 Proc. der Droge gewinnen. Ich habe davon wesentlich geringere Mengen erhalten, offenbar weil das Pannol in alkalischen Lösungen sich leicht unter Abscheidung rother amorpher Substanzen zersetzt und daher bei der Magnesiabehandlung zum Theil verloren geht.

Den Schmelzpunkt habe ich wie Kürsten bei 192° gefunden. Das Schmelzen findet unter Zersetzung statt.

Das Pannol löst sich leicht in heissem Eisessig und Aceton, schwerer in Aether und Alkohol, sehr wenig in Petroleumäther, Benzol und Wasser.

Die alkoholische Lösung färbt sich, wie schon Kürsten fand, mit Eisenchlorid intensiv schwarzgrün. Ammoniakalische Silberlösung wird durch Pannol beim Erwärmen unter Spiegelbildung reducirt.

Die Lösung in wässeriger Kalilauge verhält sich beim Erhitzen wie die des Aspidinols: es tritt Madeirarothfärbung auf, die beim raschen Abkühlen in Kirschroth umschlägt.

Aus den vorliegenden, gut stimmenden Analysen Kürsten's berechnet sich die Formel des Pannols auf $C_{11}H_{14}O_4$. Das mir zu Gebote stehende geringe Material habe ich benutzt, um die Moleculargrösse und das Vorhandensein von Methoxylgruppen festzustellen.

Moleculargewichtsbestimmung nach der Gefriermethode.

Lösungsmittel Phenol (Constante = 75).

Phenol in g	Subst. in 100 g Phenol	Erniedrigung	Moleculargewicht
21,687	2,6016	1,05°	186

Methoxylbestimmung nach Zeisel:

0,2410 Substanz gaben 0,2695 AgJ = 0,03421 = 14,19 Proc. (OCH_3).

	Berechnet für $C_{10}H_{11}O_3(OCH_3)$	Gefunden
Mol.-Gew.	210	185
(OCH_3)	14,76	14,19

Dass die Bestandtheile des Pannarhizoms eine stark ausgesprochene Aehnlichkeit mit den neuentdeckten Filixkörpern besitzen, geht aus den oben angeführten Eigenschaften und Reactionen hervor. Der hohe Preis der Droge erlaubte vorläufig nicht, grössere Mengen dieser Substanzen zu gewinnen; indessen sind, soweit das vorhandene Material reichte, einige Spaltungsversuche angestellt worden, die die chemische Zusammengehörigkeit auf das schärfste beweisen.

Nach einer von Ciamician und Silber[1]) angegebenen Reaction konnte Boehm (l. c. S. 52) die Abspaltung von phloroglucinähnlichen Phenolen aus Filicin, Flavaspidsäure und Aspidin nachweisen. Dieselbe Reaction gelingt auch mit Flavopannin und Pannol, während Albopannin ein negatives Resultat ergiebt.

Wie von Boehm (l. c. S. 54) gezeigt worden ist, zerfallen die ebengenannten Filixkörper bei der Behandlung mit Natronlauge und Zinkstaub in Filicinsäure, flüchtige Fettsäuren und Phenole, die dem Phloroglucin nahe verwandt sind. Die Pannakörper verhalten sich bei dieser Reaction sehr ähnlich. Albopannin und Flavopannin liefern ebenfalls Filicinsäure, die durch ihre charakteristische Krystallform, den Schmelzpunkt (215° unter Zersetzung) und ihre Reactionen mit Eisenchlorid und Anilin identificirt wurde. Neben der Filicinsäure treten flüchtige Fettsäuren (wesentlich wohl Isobuttersäure) auf. Pannol liefert nur Fettsäuren und keine Filicinsäure.

Ausser diesen saueren Spaltlingen entstehen, wie bei den Substanzen des Filixrhizoms, Phenole, die die Reactionen des Phloroglucins geben. Während aus dem Albopannin kein solches erhalten wird, liefern Flavopannin und Pannol ein und dasselbe Phenol.

Dieser Körper ist in Benzol, Alkohol, Aether und Wasser löslich. Aus Benzol krystallisirt er in sechsseitigen, dünnen Tafeln, aus heissem Wasser in vierseitigen Platten, die nach einer Bestimmung

1) Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. XXVII. S. 414. 1894.

10,8 Proc. Krystallwasser enthielten, das schon über Schwefelsäure abgegeben wurde. Der Schmelzpunkt wurde bei 117—119° gefunden.

Das Phenol giebt die Fichtenspahnreaction und die Reaction von Weselsky.[1]) In der wässerigen Lösung erzeugt Chlorkalk eine rasch verschwindende Rothfärbung; durch Eisenchlorid wird sie blau gefärbt. Ammoniakalische Silberlösung wird beim Erwärmen reducirt.

Herr Prof. Boehm hatte die Güte, mir mitzutheilen, dass bei der Spaltung des Aspidins ein Phenol von gleichen Reactionen und Eigenschaften entsteht, dem nach später mitzutheilenden Analysen die Formel $C_8H_{10}O_3+H_2O$ zukommt.

Wegen Mangels an Material habe ich selbst keine Analysen ausgeführt, zumal an der Identität beider Substanzen nicht zu zweifeln ist.

Eine Methoxylbestimmung nach Zeisel fiel positiv aus.

0,3315 Substanz wasserfrei lieferten 0,4866 AgJ
= 0,06426
= 19,39 Proc. CH_3O
Berechnet für $C_7H_7O_2(OCH_3)$ 20,13 = =

Demnach scheint der Monomethyläther eines vom Toluol sich ableitenden Phloroglucins vorzuliegen.

Die für die enge Zusammengehörigkeit der Panna- und Filixkörper sprechenden Thatsachen finden sich in nachfolgender Tabelle vereinigt.

	Aspidin $C_{23}H_{32}O_7$	Flavopannin $C_{21}H_{26}O_7$	Albaspidin $C_{22}H_{28}O_7$	Albopannin $C_{21}H_{24}O_7$	Aspidinol $C_{12}H_{16}O_4$	Pannol $C_{11}H_{14}O_4$
Eisenchlorid	rothbraun	rothbraun	rothbraun	rothbraun	schwarzgrün	schwarzgrün
Ammoniakalische Silberlösung	Reduction	Reduction	geringe Reduction	geringe Reduction	Reduction	Reduction
Ciamician und Silber's Reaction	positiv	positiv	negativ [2])	negativ	positiv [2])	positiv
Methoxylgruppen	1	1	0	0	1	1
Löslichkeit in Carbonaten.	löslich	löslich	löslich	löslich	unlöslich	unlöslich
Liefert bei der Spaltung Filicinsäure	ja	ja	?	ja	?	nein

1) Ebenda. Bd. IX. S 216 und Bd. XII. S. 226.

2) Herr Prof. Boehm stellte mir für diese Reactionen die von ihm isolirten Substanzen freundlichst zur Verfügung.

Es ergeben sich hiernach drei Gruppen von näher verwandten Körpern:

1. Aspidin und Flavopannin,
2. Albaspidin und Albopannin,
3. Aspidinol und Pannol.

Diese Gruppirung gilt auch in pharmakologischer Beziehung. Die beiden Glieder der ersten Gruppe sind intensiv giftig, die der zweiten Gruppe sind weniger, und die der dritten Gruppe sind gar nicht wirksam.

Weitere Untersuchungen über die Constitution dieser Verbindungen dürften am zweckmässigsten bei dem Pannol einsetzen. Es ist nach Kürsten's Verfahren leicht in grösserer Menge zu gewinnen und scheint seines verhältnissmässig kleinen Moleculargewichtes wegen am besten für den Abbau geeignet zu sein.

Druck von J. B. Hirschfeld in Leipzig.

B.



